

Physikalisch-chemische Kennzeichnung
von Phenyl- und Phenolalkylaminderivaten,
insbesondere von Weckaminen,
Sympathicomimeticis und verwandten
Arzneistoffen

von

ELISABETH ERMER, geb. Stammler

Physikalisch-chemische Kennzeichnung von Phenyl-
und Phenolalkylaminderivaten, insbesondere von
Weckaminen, Sympathicomimeticis und verwandten
Arzneistoffen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Elisabeth Ermer, geb. Stammler
aus
München

November 1958



Berichterstatter: 1) Professor Dr. H. Th i e s
2) Professor Dr. E. B a m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1958

Meiner lieben Mutter

Die vorliegende Arbeit ist in der Zeit von Januar 1954 bis Februar 1958 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, das unter der Leitung von Herrn Professor Dr. E. B a m a n n steht, durchgeführt worden.

Die Anregung dazu gab mir Herr Professor Dr. H. T h i e s , der auch die Leitung der Arbeit übernahm. Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. T h i e s , darf ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Förderung und Lenkung meiner Studien sowie für das Vertrauen und Wohlwollen, das er mir in beruflichen und persönlichen Dingen stets entgegenbrachte.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. E. B a m a n n für das großzügige Entgegenkommen während meiner Studienjahre und für die Überlassung eines Arbeitsplatzes während meiner Doktorandenzeit.

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung	1
B. Eigene Befunde	
I. Untersuchungen über die Verteilung von Phenyl- und Phenolalkylaminderivaten zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln	3
1) Theoretische Grundlagen	4
2) Die Verteilung von Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen	
a) Die Verteilungskoeffizienten	11
b) Die Abhängigkeit der Verteilungskoeffizienten von Konzentration und pH ..	14
c) Die Beeinflussung der Verteilungskoeffizienten durch Salzzusatz	17
3) Die Verteilung von Monophenolalkyl- und Monophenolalkanolaminen	19
4) Die Verteilung von Diphenolalkanolaminen	24
II. Untersuchungen über die elektrolytische Dissoziation von Phenyl- und Phenolalkylaminderivaten	25
1) Die Dissoziationskonstanten der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine	26
2) Die Dissoziationskonstanten der Phenolalkyl- und Phenolalkanolamine	29
3) Theoretische Zusammenhänge zwischen den Dissoziationskonstanten der Basen und Phenolbasen und ihrer Zusammensetzung und Konstitution	31
III. Untersuchungen über die elektrische Leitfähigkeit der Phenolbasen	35
C. Experimenteller Teil	
I. Untersuchungsmaterial	
a) Prüfverfahren	38
b) Aus dem Handel bezogene Präparate ..	39
c) Selbstsynthetisierte Präparate	42
Herstellung der N-alkylierten Benzyl- und γ-Phenylpropylamine - Herstellung des p-Methoxybenzylpropylaminhydrogenchlorids - Herstellung des 1-[p-Methoxyphenyl]-2-methylaminoäthanol	

	Seite
II. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten	
1) Lösungsmittel	48
2) Durchführung der Verteilung	48
3) Zusammensetzung der wässerigen Ausgangs- lösungen der Verteilungssysteme	48
4) Quantitative Bestimmung der verteilten Substanz	51
III. Bestimmung der Dissoziationskonstanten von Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen	
1) Bestimmung der Dissoziationskonstanten in wässerigen Lösungen	53
2) Bestimmung der Dissoziationskonstanten in alkoholhaltigen Lösungen	53
3) Die Abhängigkeit der Dissoziationskon- stanten des Ephedrins von der Konzentra- tion	54
IV. Bestimmung der Dissoziationskonstanten von Phenolalkyl- und Phenolalkanolaminen	55
V. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit .	57
D. Anhang: Versuchsergebnisse	63
Literatur	
Lebenslauf	

A. Einleitung

Der Verbindungsklasse der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine nebst ihren Phenolanalogen gehört eine Reihe therapeutisch wichtiger Arzneistoffe an, von denen die Weckamine Pervitin und Benzedrin und die kreislaufwirksamen Sympathicomimetica Ephedrin, Sympatol und Adrenalin am längsten bekannt sind. Trotzdem sie, ebenso wie zahlreiche Abwandlungsprodukte, in großem Umfang arzneilich Anwendung finden und infolge mannigfaltiger Variationen der funktionellen Atomgruppen (alkoholisches und phenolisches Hydroxyl, verschiedenartig substituierte Aminoreste) auch chemisch eine interessante Verbindungsklasse darstellen, liegen über ihr physikalisch-chemisches Verhalten bisher nur wenige, rein empirische Erfahrungen vor. Man weiß, dass es sich um mittelstarke bis schwache Basen handelt, die relativ gut wasserlöslich sind - umso besser, je mehr hydrophile Substituenten darin enthalten sind - und dass dementsprechend die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln abnimmt.

Systematische Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Eigenschaften im einzelnen sind bisher offenbar noch nicht durchgeführt worden. Das gilt besonders für das Verhalten bei der Verteilung zwischen den Phasen nicht mischbarer Lösungsmittelsysteme und hinsichtlich der elektrolytischen Dissoziationsfähigkeit.

Tiefer gehende Erkenntnisse hierüber erscheinen jedoch in mannigfacher Hinsicht wünschenswert. Ein Teil der Verbindungen dieser Stoffklasse, vor allem die Phenolbasen der Sympathicomimetica bereiten der analytischen Bestimmung erhebliche Schwierigkeit, da sie aus Stoffgemischen nicht oder nur sehr schwer abtrennbar sind. Das ist im allgemeinen auch nicht mit Hilfe der sonst für solche Zwecke gern verwendeten Verteilungsverfahren möglich, wenigstens nicht mit den analytisch am meisten verwendeten Lösungsmittelpaaren Äther-Wasser und Chloroform-Wasser. Eine genauere Kenntnis des Verhaltens bei der Verteilung wird daher die Sicherheit der quantitativen Ausmittlung, die für Arzneimitteluntersuchungen und auch in toxikologischer Hinsicht bedeutungsvoll ist, wesentlich erhöhen können.

Unterschiede der Verteilung und der Dissoziationsfähigkeit chemisch verwandter Arzneistoffe stehen vielfach in engem Zusammenhang mit ihrer Wirksamkeit. Kenntnis der Einflüsse von Zahl und Art der Substituenten auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften kann daher oftmals wertvolle Ausblicke in pharmakologischer und physiologischer Sicht vermitteln.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb eingehende Untersuchungen über die Dissoziationsfähigkeit der Phenyl- und Phenolalkylaminderivate und über ihr Verhalten bei der Verteilung in Angriff genommen.

B. Eigene Befunde

I. Untersuchungen über die Verteilung von Phenyl- und Phenolalkylaminderivaten zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln.

Um einen umfassenden Überblick über das Verhalten der Phenyl- und Phenolalkylaminabkömmlinge bei der Verteilung in Abhängigkeit von der Konstitution zu erhalten, wurden die Versuche auf möglichst breiter Grundlage durchgeführt.

Bei der Auswahl des Untersuchungsmaterials wurde deshalb dafür Sorge getragen, dass die zu untersuchenden Verbindungen hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung mannigfaltige Unterschiede (verschiedenartige Substituenten: alkoholische und phenolische OH-Gruppen, freie und alkylierte Aminogruppen usw.) aufwiesen. Sie entstammten vornehmlich dem Arzneischatz, doch wurden auch noch eine Reihe selbstsynthetisierter oder aus dem Handel bezogener Nicht-arzneistoffe in den Kreis der Betrachtungen mit einbezogen. Im einzelnen wurden untersucht:

- 10 Phenylalkylamine
- 2 Phenylalkanolamine
- 2 Monophenolalkylamine
- 5 Monophenolalkanolamine
- 1 O-methyliertes Monophenolalkylamin
- 1 O-methyliertes Monophenolalkanolamin
- 4 Diphenolalkanolamine

Der Stickstoff war stets aliphatisch gebunden und befand sich als primäre oder sekundäre Aminogruppe in α -, β - oder γ -Stellung zum Benzolring.

Als Verteilungssystem diene vor allem das analytisch gebräuchliche Lösungsmittelpaar Diaethyläther/Wasser. Bei Stoffen, die darin eine ungünstige Verteilung aufwiesen, wurden ausserdem noch die Systeme Chloroform/Wasser und n-Butanol/Wasser erprobt.

Weiterhin wurde auch die Beeinflussung der Verteilungskoeffizienten durch Änderungen der Konzentration und der Reaktionsbedingungen in den Lösungen sowie durch Salzzusatz untersucht. Insbesondere sollte dabei festgestellt werden, ob ausser dem sicher zu erwartenden Einfluss der elektrolytischen Dissoziation auch noch andere Faktoren (Assoziation o.ä.) auf die Verteilung einwirken.

1) Theoretische Grundlagen

Verteilt man eine Substanz zwischen zwei begrenzt mischbaren Flüssigkeiten, z.B. zwischen einem organischen Lösungsmittel (org) und Wasser (w), so ist nach W. N e r n s t (1) bei gegebener Temperatur das Verhältnis der Konzentrationen in den beiden Phasen konstant, unabhängig von der Menge des verteilten Stoffes

$$\frac{c_{org}}{c_w} = K_v \quad (\text{Verteilungssatz von Nernst}) \quad (I)$$

unter der Voraussetzung, dass die Lösungsmittel vorher gegenseitig gesättigt sind und dass die Substanz in beiden Flüssigkeiten die gleiche Molekelgröße besitzt.

Bei Angabe von c_{org} und c_w in Form von Volumkonzentrationen (g/l oder mol/l) gilt diese Beziehung aber nur in ausreichend verdünnten Lösungen. Bei Verwendung höherer Konzentrationen sind anstelle von Volumkonzentrationen die

Molenbrüche aus dem verteilten Stoff und dem Lösungsmittel der zugehörigen Phase einzusetzen (2) und die Aktivitäten zu berücksichtigen (3) (4) ⁺).

Ungleiche Molekelgröße des zu verteilenden Stoffes in den beiden flüssigen Phasen kann durch Dissoziation, Assoziation und Komplexbildung zustande kommen. Sie bewirkt, dass der Verteilungskoeffizient von der Menge der zu verteilenden Substanz, von der Reaktion der Lösung oder von der Konzentration des Komplexbildners abhängig wird.

Zu berücksichtigen ist weiterhin die Möglichkeit, dass die Mischbarkeit der beiden Flüssigkeiten des Verteilungssystems durch Zusatz des zu verteilenden Stoffes geändert werden kann (5). Ein solcher Einfluss kann vor allem bei Verwendung hoher Konzentrationen in Erscheinung treten und eine Änderung des Verteilungskoeffizienten bewirken. Er ist rechnerisch im allgemeinen nicht fassbar, da jede Substanz die gegenseitige Löslichkeit der Flüssigkeiten in ganz individueller Weise und in nicht vorauszusagendem Ausmaß verändern wird.

Bei Dissoziation erlangt der Verteilungssatz seine Gültigkeit wieder, wenn der Dissoziationsgrad Berücksichtigung findet. Da an der Verteilung eines Stoffes zwischen Wasser und einem organischen Lösungsmittel im allgemeinen nur undissoziierte Molekeln beteiligt sind,

⁺) Da bei den vorliegenden Untersuchungen die Konzentrationen stets niedrig waren und 1/20 mol/l nicht überstiegen, macht sich diese Unterscheidung der Konzentrationsangaben praktisch nicht bemerkbar. Die allgemein übliche Verwendung der Angabe in mol/l wurde deshalb aus Bequemlichkeitsgründen beibehalten.

wirkt sich der Einfluss der Dissoziation praktisch ausschließlich auf die Konzentration der zu verteilenden Substanz in der wässerigen Phase aus. Bei Basen und Säuren können nun aber die undissoziierten Anteile bei Kenntnis der Dissoziationskonstanten und des pH der Lösung mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes leicht ermittelt werden, auch wenn die Lösung neben freien Basen oder Säuren noch Salze von ihnen enthält. Beträgt in der organischen Phase eines Verteilungssystems die Konzentration einer Base c_{org} und in der wässerigen Phase die Gesamtkonzentration der freien und salzartig gebundenen Base c_w , so gilt nach L. C. Craig (6) und C. G o l u m b i c (7) bei bekanntem pH der wässrigen Lösung

$$\frac{c_{org}}{c_w} \left(1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_w} \right) = K_v, \quad (II)$$

wenn c_{H^+} die dem pH entsprechende Wasserstoffionenkonzentration, K_B die Dissoziationskonstante der Base und K_w das Ionenprodukt des Wassers ist. Das Verteilungsverhältnis für Basen ist bei wechselndem pH nach Gleichung (II) umgekehrt proportional der Wasserstoffionenkonzentration.

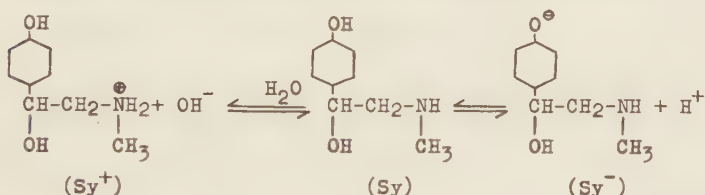
Für Säuren besteht nach C. G o l u m b i c (8) die analoge Beziehung

$$\frac{c_{org}}{c_w} \left(1 + \frac{K_S}{c_{H^+}} \right) = K_v, \quad (III)$$

wenn K_S die Dissoziationskonstante der Säure ist.

Für die amphoteren Stoffe der Sympatolreihe, bei denen Dissoziation an den basischen Aminogruppen und an den phenolischen Hydroxylgruppen stattfindet, sind dementsprechend die beiden zugehörigen Dissoziationskonstanten zu berücksichtigen.

Wenn K_B die Dissoziationskonstante der Aminogruppe und K_S die der phenolischen OH-Gruppe ist, so ergeben sich auf Grund des Massenwirkungsgesetzes z.B. für die Dissoziationsgleichgewichte des Sympatols in der wässrigen Phase



die Bedingungsgleichungen

$$\frac{c_{\text{Sy}^+} \cdot c_{\text{OH}^-}}{c_{\text{Sy}}} = K_B \quad (\text{a}) \qquad \frac{c_{\text{Sy}^-} \cdot c_{\text{H}^+}}{c_{\text{Sy}}} = K_S \quad (\text{b})$$

$$c_{\text{Sy}^+} + c_{\text{Sy}} + c_{\text{Sy}^-} = c_w \quad (\text{c}) \qquad c_{\text{H}^+} \cdot c_{\text{OH}^-} = K_w \quad (\text{d})$$

Durch Einsetzen von (a), (b) und (d) in (c) erhält man

$$\frac{c_{\text{Sy}} \cdot c_{\text{H}^+}}{K_w} \cdot K_B + c_{\text{Sy}} + \frac{c_{\text{Sy}}}{c_{\text{H}^+}} \cdot K_S = c_w \quad (\text{e})$$

und weiterhin für den nicht dissoziierten Anteil

$$c_{\text{Sy}} = \frac{c_w}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_w} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \quad (\text{f})$$

während die dissoziierten Anteile

$$c_{\text{Sy}^+} = \frac{c_w}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_w} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_w} \quad (\text{g}) \quad \text{und}$$

$$c_{\text{Sy}^-} = \frac{c_w}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_w} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}} \quad (\text{h})$$

sind.

Da der Verteilungskoeffizient durch das Verhältnis der Konzentrationen des nichtionisierten Sympatols in der organischen Phase (c_{org}) und in der wässerigen Phase (c_{Sy}) bestimmt wird

$$\frac{c_{org}}{c_{Sy}} = K_V, \quad (1)$$

so ergibt sich unter Zugrundelegung der Gesamtkonzentration des Sympatols bei der Verteilung durch Einsetzen des Ausdrucks (f) in die Gleichung (g) als Verteilungssatz für die amphoteren Phenolbasen

$$\frac{c_{org}}{c_w} \left(1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{H^+}} \right) = K_V. \quad (IV)$$

Auch hier ist also das Verteilungsverhältnis c_{org}/c_w von der Reaktion der wässerigen Lösung abhängig, jedoch steigt es mit sinkender H-Ionenkonzentration nicht kontinuierlich an, sondern durchläuft ein Maximum.

Differenziert man das Verteilungsverhältnis nach der H-Ionenkonzentration, so wird

$$\frac{d \frac{c_{org}}{c_w}}{d c_{H^+}} = - K_V \cdot \frac{\frac{K_B}{K_W} - \frac{K_S}{(c_{H^+})^2}}{\left(1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{H^+}} \right)^2} \quad (V)$$

Da der Differentialquotient im Maximum den Wert Null hat, ist auch der Zähler des Bruches $K_B/K_W - K_S/(c_{H^+})^2$ gleich Null. Die zum Maximum des Verteilungsverhältnisses gehörige H-Ionenkonzentration ist also

$$c_{H^+} = \sqrt{\frac{K_W \cdot K_S}{K_B}} \quad (VI) \quad \text{oder} \quad pH = \frac{1}{2} (pk_W - pk_B + pk_S) \quad (VII)$$

Da nach der Säure-Basen-Theorie von J.N. Br ö n s t e d (9) für ein korrespondierendes Säure-Basenpaar die Summe aus den zugehörigen Säure- und Basenexponenten (pK_B bzw. pK_{BH^+}), z.B. für die korrespondierenden $R-NH \cdot OH_2^-$ und $R-\overset{\oplus}{N}H_2 \cdot CH_3$ -Gruppen des Sympatols gleich dem Dissoziations-exponenten des Wassers (pK_W) ist

$$pK_B + pK_{BH^+} = pK_W \quad (VIII)$$

kann die Gleichung (VII) auch geschrieben werden

$$pH = \frac{1}{2} (pK_{BH^+} + pK_S). \quad (IX)$$

Das Verteilungsverhältnis besitzt somit dann ein Maximum, wenn das pH der wässerigen Lösung gleich dem arithmetischen Mittel aus den Säureexponenten der beiden dissoziierenden Gruppen der Phenolbase ist, also deren isoelektrischem Punkt entspricht (10). Diese theoretische Voraussage stimmt mit den experimentellen Ergebnissen überein.^{+) Wie Abbildung 1 (s.S.10) als Beispiel zeigt, liefert Vasculat [1-(p-Oxyphenyl)-2-butylaminoäthanol] bei der Verteilung zwischen Äther und Wasser für das Verteilungsverhältnis c_{org}/c_w in Abhängigkeit vom pH Werte, die sich der mittels Gleichung}

$$\frac{c_{org}}{c_w} = K_V' = \frac{K_V}{1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{H^+}}} \quad (IVa)$$

aus dem Verteilungskoeffizienten K_V für verschiedene H -Ionenkonzentrationen berechneten Kurve eng anschließen und am isoelektrischen Punkt ein ausgeprägtes Maximum aufweisen.

^{+) Ausführliche Versuchsergebnisse vgl. S. 75.}

Bei Assoziation ist in analoger Weise der Assoziationsgrad zu berücksichtigen. Besonders einfach gestaltet sich diese Beziehung, wenn die Molekeln - wie es meist der Fall ist - nur im organischen Lösungsmittel, nicht aber im Wasser assoziieren. Wenn die Assoziation dabei unter Bildung von Dimeren verläuft und gleichzeitig vollständig ist, so wird der Verteilungssatz zu

$$\frac{c_{org}}{c_w} = K_V' \quad (I)$$

| Darin soll K_V' gegenüber dem K_V in den Formeln (I) bis (IV) andeuten, dass die Assoziation mit berücksichtigt ist.

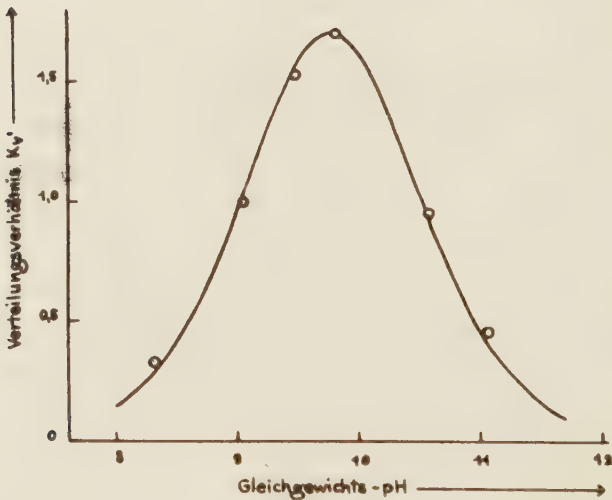


Abbildung 1: Abhängigkeit des Verteilungsverhältnisses K_V' des Vasculats vom pH.

○ = gemessene Werte
 — = berechnete Werte nach Gleichung (IVa)

Bei unvollständiger Assoziation ist aber ausserdem noch die Assoziationskonstante (K_A) mit in Rechnung zu stellen. Nach H.J. Almqvist (11) gilt dann

$$\frac{c_{org}}{c_w} = 2 K_A \cdot K_V'^2 \cdot c_w + K_V' \quad (XI)$$

Bei gleichzeitiger Dissoziation des Stoffes in der wässrigen Phase ergibt sich unter Hinzuziehung von Gleichung (II) weiterhin für Basen

$$\frac{c_{org}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_w}\right) = 2 K_A \cdot K_v'^2 \cdot \frac{c_w}{1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_w}} + K_v' \quad (XII)$$

oder

$$K_v = 2 K_A \cdot K_v'^2 \cdot \frac{c_w}{1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_w}} + K_v' \quad (XIII)$$

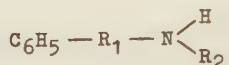
Der nur die Dissoziation berücksichtigende Verteilungskoeffizient K_v nimmt also bei gleichzeitiger Assoziation mit steigender Konzentration des verteilten Stoffes zu.

2) Die Verteilung von Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen

a) Die Verteilungskoeffizienten

Die untersuchten Stoffe dieser Gruppe waren Benzyl-, γ -Phenylpropyl-, β -Phenylisopropyl- und β -Phenyl- β -oxy-isopropylamine nebst ihren N-alkylierten Substitutionsprodukten. Durch diese Auswahl lassen sich die Einflüsse studieren, die durch die Länge der aliphatischen Kette, durch die Stellung des Stickstoffs an dieser Kette, durch die Größe des Substituenten am Stickstoff und schließlich durch die Anwesenheit alkoholischer Hydroxylgruppen neben den Aminogruppen hervorgerufen werden. Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten erfolgte stets in Anwesenheit überschüssiger Alkalilauge. Da die Basen dann praktisch allein in der zur Verteilung gelangenden undissoziierten Form vorliegen, brauchen die eingangs erwähnten Einflüsse der Dissoziation auf die Verteilung nicht mehr berücksichtigt zu werden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 und 2 (s.S.13 u.14) zusammengestellt. Sie zeigen, dass die Phenylalkylamine sämtlich gut ausschüttelbar sind. Wie zu erwarten, nimmt der Verteilungskoeffizient entsprechend den Löslichkeitsänderungen der Basen in Wasser und in organischen Lösungsmitteln mit steigender Länge der aliphatischen Ketten zu. Im Durchschnitt wird er im System Äther/Wasser bei den sekundären Basen



durch jede hinzukommende CH_2 -Gruppe auf den etwa doppelten Wert erhöht, unabhängig davon, ob die CH_2 -Gruppe in den den Benzolring tragenden Rest (R_1) oder in den rein aliphatischen Substituenten (R_2) am Stickstoff eintritt. Dementsprechend weisen die Verteilungskoeffizienten von Phenylalkylaminen mit gleicher Bruttozusammensetzung keine wesentlichen Unterschiede auf, wenn die Aminogruppe sekundär ist (vgl. Tabelle 1, Verbindungen Nr.4, 6 und 7).

Eine deutlich größere Zunahme der Verteilungskoeffizienten tritt dagegen bei der Einführung einer CH_2 -Gruppe in die primäre Aminogruppe ein. So bewirkt die Methylierung von Benzylamin zu Benzylmethylamin bzw. von Phenylisopropylamin zu Phenylisopropylmethylamin eine Erhöhung der zugehörigen Verteilungskoeffizienten auf das 3- bzw. 2.4-fache.

Substitution mit alkoholischen Hydroxylgruppen setzt die Verteilungskoeffizienten stark herab. So betragen die Koeffizienten der Aminoalkohole Ephedrin und Nor-Ephedrin in Äther/Wasser nur etwa $1/12$ bis $1/22$ der Koeffizienten der entsprechenden OH-freien Basen Pervitin und Benzedrin.

Tabelle 1: Verteilungskoeffizienten von Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen bei 20°C im System Äther/Wasser

Nr.	Verteilte Substanz	Verteilungs- koeffizient K_v
1	Benzylamin $C_6H_5-CH_2-NH_2$	2.3
2	Benzylmethylamin $C_6H_5-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	7.1
3	Benzyläthylamin $C_6H_5-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$	16.3
4	Benzylpropylamin $C_6H_5-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ C_3H_7 \end{smallmatrix}$	31.2
5	Phenylisopropylamin (Benzedrin, Elastonon) $C_6H_5-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-NH_2$	12.0
6	γ -Phenylpropylmethylamin $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	29.1
7	Phenylisopropylmethylamin (Pervitin, Isophen) $C_6H_5-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	28.7
8	γ -Phenylpropyläthylamin $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$	63.2
9	γ -Phenylpropyl-propylamin $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ C_3H_7 \end{smallmatrix}$	130
10	γ -Phenylpropyl-butylamin $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ C_4H_9 \end{smallmatrix}$	262
11	Nor-Ephedrin $C_6H_5-\underset{\substack{ \\ OH}}{CH}-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-NH_2$	0.56
12	Ephedrin $C_6H_5-\underset{\substack{ \\ OH}}{CH}-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	2.40

Interessant ist ferner ein Vergleich der Verteilungskoeffizienten in den Systemen Äther/Wasser, Chloroform/Wasser und n-Butanol/Wasser, der für die arzneilich wichtigen Stoffe Benzedrin, Pervitin, Nor-Ephedrin und Ephedrin durchgeführt wurde. Wie Tabelle 2 zeigt, nehmen die Koeffizienten der OH-freien Amine in der Reihenfolge der Systeme Äther/Wasser, n-Butanol/Wasser, Chloroform/Wasser zu, während die Aminoalkohole sich am besten mit n-Butanol und am schwersten mit Äther ausschütteln lassen.

Tabelle 2. Verteilungskoeffizienten von Arzneistoffen aus der Gruppe der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine bei 20°C in den Systemen Äther/Wasser (Äth/W), Chloroform/Wasser (Chl/W) und n-Butanol/Wasser (But/W).

Verteilte Substanz	Verteilungskoeffizient K_v		
	Äth/W	Chl/W	But/W
Benzedrin	12.0	70	52
Pervitin	28.7	163	82
Nor-Ephedrin ,,.,.,,	0.56	1.7	8.3
Ephedrin	2.40	8.0	15.6

b) Die Abhängigkeit der Verteilungskoeffizienten von Konzentration und pH.

Die Abhängigkeit der Verteilungskoeffizienten von den Versuchsbedingungen, insbesondere von der Konzentration des zu verteilenden Stoffes und dem pH der Lösung, wurde am Beispiel des Ephedrins als dem arzneilich am meisten verwendeten und daher auch analytisch bedeutungsvollsten Stoff dieser Gruppe eingehender untersucht.

Über das Verhalten des Ephedrins bei der Verteilung als freie Base im Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-2}$ bis $16 \cdot 10^{-2}$ mol/l gibt Abbildung 2 Auskunft. Die Werte von K_V entsprechen darin den wahren Verteilungskoeffizienten der undissoziierten Base zwischen Äther und Wasser und sind nach

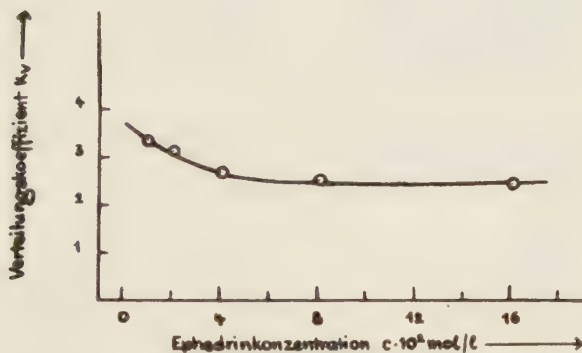


Abbildung 2. Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten des Ephedrins von der Konzentration bei 20°C im System Äther/Wasser.

der Formel (II) (s. Seite 6) aus den Konzentrationen des Ephedrins in Äther und in Wasser und aus dem pH der wässrigen Lösung berechnet. Sie ergeben einen Durchschnittswert des Verteilungskoeffizienten von $\overline{K_V} = 2,82 \pm 0,17$. Trotzdem die Werte von K_V mit abnehmender Konzentration des Ephedrins kontinuierlich ansteigen, ist nicht eindeutig zu entscheiden, ob es sich hierbei um eine direkte Beziehung zwischen diesen beiden Größen handelt, oder ob die Inkonstanz des Verteilungskoeffizienten durch andere Faktoren verursacht wird. Assoziation des Ephedrins im orga-

nischen Lösungsmittel, die unter den gegebenen Umständen nahe-
liegend wäre, kann nicht vorliegen, da die Werte von K_V dann
mit abnehmender Konzentration nicht zu-, sondern abnehmen müs-
sen, wie sich aus Gleichung (XIII) (s.Seite 11) ergibt.

Um auch andere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, wurde
die Verteilung von Ephedrin in Gegenwart wechselnder Mengen
Ephedrinhydrogenchlorid und auch mit überschüssiger Lauge unter-
sucht. Wie Abbildung 3 zeigt, ergibt sich dabei ein annähernd

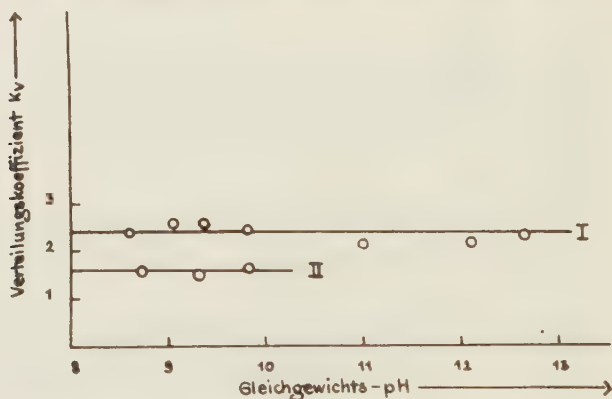


Abbildung 3. Abhängigkeit des Verteilungskoeffizien-
ten des Ephedrins vom pH bei 20°C.

Kurve I : Im System Äther/Wasser-KOH

Kurve II: Im System Äther/Kaliumphosphat-
Pottasche-Puffergemisch

konstanter Verteilungskoeffizient mit dem Mittelwert $\overline{K_V} =$
 2.40 ± 0.06 , bezogen auf eine Gesamtkonzentration des Ephe-
drins von $5 \cdot 10^{-2}$ mol/l, in befriedigender Übereinstimmung mit
den Werten 2.52 bzw. 2.68 in Abbildung 2 (s.S.15) für die
nächstliegenden Konzentrationen $8 \cdot 10^{-2}$ und $4 \cdot 10^{-2}$ mol/l.

Auch in Gegenwart von Puffersubstanzen resultieren bei wechselndem pH und wechselnder Pufferkonzentration konstante Verteilungskoeffizienten mit einem Durchschnittswert von $\overline{K_v} = 1.60 \pm 0.01$, wie Abbildung 2 und Tabelle 3 für das System Äther/Kaliumphosphat-Pottasche-Pufferlösung zeigen. Allerdings sind die mit den Puffergemischen ermittelten Verteilungskoeffizienten um etwa $1/3$ niedriger als die der reinen Ephedrinlösung (Abbildung 2) und der Ephedrin-Ephedrinhydrogenchloridgemische (Abbildung 3).

Tabelle 3. Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten des Ephedrins von der Pufferkonzentration bei 20°C im System Äther/Kaliumphosphat-Pottasche-Puffergemisch.

Pufferkonzentration in der wässerigen Phase		Verteilungskoeffizient K_v
KH_2PO_4 mol/l	K_2CO_3 mol/l	
0.008	0.032	1.56
0.016	0.064	1.58
0.024	0.096	1.59
0.032	0.128	1.59

c) Die Beeinflussung der Verteilungskoeffizienten
durch Salzzusatz

Zur Isolierung eines Stoffes durch Ausschütteln ist es bei ungünstigem Verteilungsverhältnis vielfach gebräuchlich, die Aufnahmefähigkeit der wässerigen Phase für den zu verteilenden Stoff durch Salzzusatz herabzusetzen. Wie weit ein solcher Aussalzeffekt sich auf die Größe des Verteilungskoeffizienten auswirkt, ist aber bisher offenbar niemals eingehender untersucht worden und auch für die hier

zur Untersuchung vorliegenden Stoffe bisher nicht bekannt. Um einen Einblick in diese Verhältnisse zu bekommen, wurde der Einfluss von Salzzusatz auf die Verteilung des Ephedrins zwischen Äther und Wasser näher geprüft.

Wie Abbildung 4 zeigt, vermögen steigende Kochsalzzusätze den Verteilungskoeffizienten des Ephedrins stark heraufzusetzen. So bewirkt ein Zusatz von etwa 6 % NaCl zur wässrigen

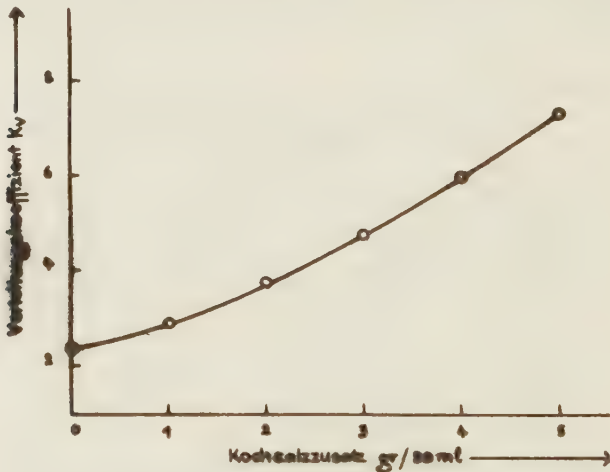


Abbildung 4. Beeinflussung des Verteilungskoeffizienten des Ephedrins durch Salzzusatz bei 20°C im System Äther/Wasser-KOH.

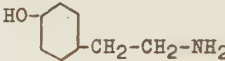
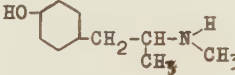
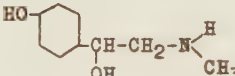
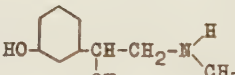
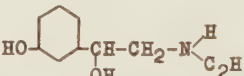
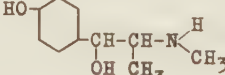
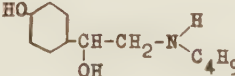
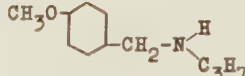
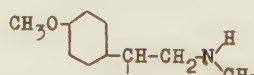
Phase eine Verdoppelung und ein Zusatz von etwa 10 % eine Verdreifachung des Verteilungskoeffizienten. Durch Salzzusatz kann also die Ausbeute der organischen Phase an Stoffen mit niedrigen Verteilungskoeffizienten beträchtlich gesteigert und eine Abtrennung durch Ausschütteln erheblich erleichtert werden.

3, Die Verteilung von Monophenolalkyl- und Monophenol- alkanolaminen

Die Stoffe dieser Gruppe, die durchwegs bekannte und vielverwendete Arzneimittel sind, unterscheiden sich von denen der vorhergehenden dadurch, dass sie neben der basischen Aminogruppe noch eine saure phenolische Hydroxylgruppe enthalten und daher mit Säuren und mit Laugen salzartige Verbindungen liefern. Sie besitzen also amphoteren Charakter und ihr Verhalten bei der Verteilung ist deshalb in besonderem Maße von der Reaktion der wässrigen Phase abhängig. Wie Abbildung 1 (s.S.10) gezeigt hat, erreicht das Verteilungsverhältnis der Phenolbasen im isoelektrischen Punkt ein Maximum. Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten wurde deshalb bei einer entsprechenden Reaktion der wässrigen Lösung durchgeführt. Da in der Literatur keine Angaben über die isoelektrischen Punkte und nur unzureichende Unterlagen über die Dissoziationskonstanten solcher Phenolbasen vorliegen, mussten diese Größen erst bestimmt werden. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in Abschnitt II (s.S.25) beschrieben. Ausserdem erfolgte die Untersuchung der Verteilung nicht nur im System Äther/Wasser, sondern auch in Chloroform/Wasser und in n-Butanol/Wasser.

Die Versuchsergebnisse, die in Tabelle 4 (s.S.20) aufgeführt sind, zeigen, dass auch in dieser Gruppe die Verteilungskoeffizienten mit steigender Anzahl an C-Atomen in der Molekel zunehmen. Wie ein Vergleich der Koeffizienten

Tabelle 4: Verteilungskoeffizienten von Monophenolalkyl- und Monophenolalkanolaminen bei 20°C in den Systemen Äther/Wasser (Äth/W), n-Butanol/Wasser (But/W) und Chloroform/Wasser (Chl/W)

Nr.	Verteilte Substanz	Verteilungskoeffizient		
		Äth/W	K_v But/W	Chl/W
1	Tyramin 	0.31	4.6	0.06
2	Veritol 	0.96	8.1	0.60
3	Sympatol 	0.04	1.4	<0.02
4	Adrianol 	0.05	2.0	0.04
5	Effortil 	0.17	3.2	0.06
6	Suprifen 	0.28	2.8	0.03
7	Vasculat 	2.70	10.4	0.30
8	4-Methoxybenzylpropylamin 	62.5	-	-
9	Sympatol-methyl-äther 	0.70	3.0	3.10

der Präparate 3 bis 7 ergibt, bedingt jedoch eine neu hinzukommende CH_2 -Gruppe im System Äther/Wasser eine etwas größere Zunahme des Verteilungskoeffizienten als bei den nichtphenolischen Aminen. Im Durchschnitt beträgt die Steigerung etwa das $3\frac{1}{2}$ - bis 6-fache; dabei scheint es nicht gleichgültig zu sein, ob die CH_2 -Gruppe in den rein aliphatischen oder in den den Benzolring tragenden Substituenten des Stickstoffs eintritt. Beim Übergang vom Sympatol zum Effortil steigt der Verteilungskoeffizient auf etwa das 4-fache, während sich bei Sympatol und Suprifin, bei dem die hinzukommende CH_2 -Gruppe in die Kette am Benzolkern eingeführt wird, ein Verhältnis von etwa 1:6 findet. In den Systemen Chloroform/Wasser und n-Butanol/Wasser ist die Tendenz der Steigerung der Verteilungskoeffizienten mit zunehmender C-Zahl in den Molekeln zwar auch erkennbar, aber nicht so ausgeprägt. Auch die Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe am Benzolkern scheint auf die Höhe des Verteilungskoeffizienten Einfluss zu nehmen, da das Adrianol mit m-ständiger OH-Gruppe etwas besser ausschüttelbar ist als das p-Isomere Sympatol; dieser Unterschied tritt am deutlichsten im System n-Butanol/Wasser mit den zugehörigen Koeffizienten 2.04 und 1.43 in Erscheinung.

Ein Vergleich der Koeffizienten in den 3 Verteilungssystemen zeigt, dass die Phenolbasen sich in allen Fällen am besten mit n-Butanol ausschütteln lassen; dann folgt Äther, während Chloroform für diesen Zweck am wenigsten geeignet ist. Die Verteilungskoeffizienten im System n-Butanol/Wasser liegen um das 4- bis 40-fache höher als in

Äther/Wasser. Zwischen den Konstitutionsunterschieden der Basen und der Höhe der Koeffizienten ist aber kein systematischer Zusammenhang erkennbar. Das Gleiche gilt auch für die Unterschiede zwischen den Koeffizienten in den Systemen Äther/Wasser und Chloroform/Wasser; das Verhältnis liegt hier zwischen 1.5:1 und 9:1.

Besonders bemerkenswert ist der Einfluss der phenolischen Hydroxylgruppe auf den Verteilungskoeffizienten. Wie ein Vergleich der K_V -Werte von Pervitin, Ephedrin, Veritol und Suprifen zeigt, wirkt sich die Änderung der Zusammensetzung am stärksten im System Chloroform/Wasser aus. Beim Übergang vom hydroxylfreien Amin Pervitin zu dem Alkanolamin Ephedrin (Tab.2, Nr.2 und 4, s.S.14), dem Phenolalkylamin Veritol und dem Phenolalkanolamin Suprifen (Tab.4, Nr.2 und 6, s.S.20) ändert sich der Verteilungskoeffizient im Verhältnis 5 400 : 260 : 20 : 1, während das analoge Zahlenverhältnis für Äther/Wasser nur 100 : 8.5 : 3.5 : 1 und für n-Butanol/Wasser sogar nur 29 : 5.5 : 3 : 1 beträgt.

Interessant ist auch, dass der Eintritt einer phenolischen Hydroxylgruppe den Verteilungskoeffizienten stärker herabsetzt als derjenige einer alkoholischen. So erniedrigen sich im System Äther/Wasser und n-Butanol/Wasser die K_V -Werte beim Übergang vom Pervitin zum Veritol etwa doppelt so stark wie beim Übergang vom Pervitin zum Ephedrin; in Chloroform/Wasser ist dieser Unterschied noch erheblich höher und beträgt etwa das 13-fache. Die stärkere Beeinflussung durch die phenolische Hydroxylgruppe ist offenbar auf ihre saure Natur zurückzuführen.

Insgesamt gesehen sind demnach die niedrigen Verteilungskoeffizienten der Phenolalkyl- und Phenolalkanolamine in erster Linie durch die Zunahme des Gehalts an Hydroxylgruppen bedingt. Entsprechend der Vermehrung der OH-Gruppen sind diese Stoffe in zunehmendem Maße aus wässriger Lösung schwerer auszuschütteln, zumal die Phenolbasen am isoelektrischen Punkt in erheblichem Umfang ionisiert sind. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, beträgt der dissoziierte Anteil zwischen 30 % und 37 % der Konzentration in der wässrigen Phase. Dass eine solch starke Ionisation in der Lösung tatsächlich vorhanden ist, beweist auch die am Beispiel des Sympatols nachgewiesene, beträchtliche elektrische Leitfähigkeit (vgl. Abschnitt III, S.35).

Tabelle 5. Dissoziation der Phenolbasen am isoelektrischen Punkt bei 20°C.

Phenolbase	Undissoziierter Anteil %	Dissoziierte Anteile	
		Kation %	Anion %
Tyramin	67.0	16.5	16.5
Veritol	69.8	15.1	15.1
Sympatol ...	63.2	18.4	18.4
Adrianol ...	64.2	17.9	17.9
Effortil ...	65.0	17.5	17.5
Suprifen ...	63.4	18.3	18.3
Vasculat ...	62.8	18.6	18.6

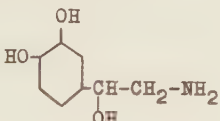
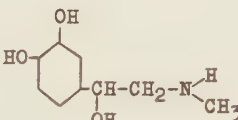
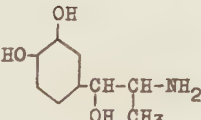
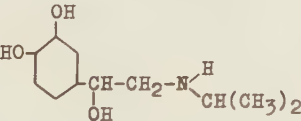
Der stark erniedrigende Einfluss der phenolischen Hydroxylgruppe auf den Verteilungskoeffizienten wird auch deutlich durch den Vergleich des Sympatols mit seinem Methyläther (Tab.4, Nr.3 bzw.9). Die Verteilungskoeffizienten des Methyläthers in den verschiedenen Lösungsmittelsystemen sind

erheblich höher als die des nichtmethylierten Produktes, wenn sie auch noch deutlich hinter den Koeffizienten des Ephedrins zurückbleiben, das die gleiche Anzahl C-Atome besitzt wie der Sympatolmethyläther. Ein analoges Verhalten ergibt sich auch für 4-Methoxy-benzyl-propylamin (Tab.4, Nr.8), das praktisch den gleichen Verteilungskoeffizienten aufweist wie das ihm hinsichtlich der C-Atomzahl entsprechende γ -Phenylpropyl-äthylamin (Tab.1, Nr.8, s.S.13).

4) Die Verteilung von Diphenolalkanolaminen

Zu dieser Gruppe gehören die Brenzkatechinabkömmlinge der Adrenalinreihe mit den arzneilich wichtigsten Vertretern Adrenalin, Nor-Adrenalin, Corbasil und Aludrin. Wie Tabelle 6 zeigt, sind die Verteilungskoeffizienten dieser besonders hydroxylreichen Verbindungen noch erheblich niedriger als die der Monophenolalkanolamine. Die angeführten Werte stellen die scheinbaren Verteilungskoeffizienten ohne Berücksichtigung der Dissoziation dar. Die wahren Koeffizienten lassen sich vorläufig nicht angeben, da infolge der leichten Zersetzlichkeit der Diphenolamine in alkalischem Milieu mit den zur Verfügung stehenden Mitteln keine ausreichend genaue Bestimmung der Dissoziationskonstanten möglich war. Trotzdem lassen die Ergebnisse deutlich erkennen, dass eine Abtrennung dieser Stoffe aus der wässrigen Phase durch Ausschütteln nicht möglich ist. Selbst das System n-Butanol/Wasser, das erheblich günstigere Verteilungsverhältnisse liefert als die beiden anderen Systeme, ist hier praktisch nicht mehr brauchbar, abgesehen von der auch beim Ausschütteln stets in beträchtlichem Ausmaß auftretenden Zersetzung der Stoffe.

Tabelle 6. Verteilungsverhältnisse von Diphenolalkanolaminen bei 20°C in den Systemen Äther/Wasser (Äth/W), Chloroform/Wasser (Chl/W) und n-Butanol/Wasser (But/W).

Nr.	Verteilte Substanz	Verteilungsverhältnis		
		Äth/W	c_{org}/c_w Chl/W	But/W
1	Nor-Adrenalin (Arterenol) 	<0.02	<0.02	0.54
2	Adrenalin (Suprarenin) 	<0.02	<0.02	0.50
3	Corbasil 	<0.02	<0.02	0.48
4	Aludrin 	0.04	<0.02	0.60

II. Untersuchungen über die elektrolytische Dissoziation von Phenyl- und Phenolalkylaminderivaten.

Die Verteilung der untersuchten Basen und Phenolbasen zwischen organischen Lösungsmitteln und Wasser wird durch die elektrolytische Dissoziation stark beeinflusst. Daher schien eine nähere Kenntnis der Basenstärke dieser Verbindungen wünschenswert, ja bei den Phenolbasen war sie aus den schon auf Seite 19 angegebenen Gründen unumgänglich notwendig.

1) Die Dissoziationskonstanten der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine.

Für die untersuchten Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine ist aus der Literatur schon ein Teil der Dissoziationskonstanten bekannt, insbesondere für Benzylamin und seine Derivate (12) sowie für Benzedrin, Pervitin und Ephedrin (13). Da sie aber unter abweichenden Konzentrations- und Temperaturverhältnissen erhalten waren, wurden auch sie nochmals überprüft. Ihre Bestimmung erfolgte auf elektrometrischem Wege nach dem in Abschnitt C (s.S.52) beschriebenen Verfahren. Die dabei erhaltenen Werte sind in Tabelle 7 aufgeführt. Sie geben die klassische Dissoziationskonstanten der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine

Base	pK_B	Dissoziationskonstanten	
		Eigene Werte $K_B \cdot 10^5$ (20°)	Werte aus der Literatur $K_B \cdot 10^5$ (25°)
Benzylamin	4.44	3.66	2.35 (12)
Benzylmethylamin	4.38	4.15	3.80 (12)
Benzyläthylamin	4.17	6.73	4.75 (12)
Benzylpropylamin	4.20	6.33	4.18 (12)
γ -Phenylpropylmethylamin	3.57	26.9	-
γ -Phenylpropyläthylamin	3.44	36.3	-
γ -Phenylpropylpropylamin	3.45	35.5	-
γ -Phenylpropylbutylamin	3.44	36.3	-
Benzedrin	4.04	9.2	5.9 (13)
Pervitin	3.89	12.9	7.4 (13)
Nor-Ephedrin ..	4.93	1.17	-
Ephedrin	4.37	4.26	3.0 (13)
Sympatolmethyläther	4.51	3.10	-

sischen Dissoziationskonstanten für eine Gesamtkonzentration der Stoffe von $2.5 \cdot 10^{-2}$ mol/l bei 20°C wieder.

Die thermodynamischen Dissoziationskonstanten ließen sich nicht genau ermitteln, da die Messwerte auch unter Verwendung von Leitfähigkeitswasser als Lösungsmittel für die niedrigen Konzentrationen ($c < 2 \cdot 10^{-3}$ mol/l) im Gültigkeitsbereich des Debye-Hückel'schen Grenzesetzes bei der graphischen Darstellung stets stark gekrümmte Kurven lieferten, die keine brauchbare Extrapolation von $\log K$ auf unendliche Verdünnung der Lösungen zuließen. Wie Abbildung 5 (s.S.28) am Beispiel des Ephedrins zeigt, entspricht die Neigung der Kurve aus den Messwerten nur im Bereich $\sqrt{I} \approx 0.08-0.13$ derjenigen der Debye-Hückel'schen Grenzgeraden für 1-1-wertige Elektrolyte, also an der oberen Grenze ihres Gültigkeitsbereichs.

Offenbar genügen die im Leitfähigkeitswasser ($\kappa \approx 1.6 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$) vorhandenen geringen Kohlensäurereste, um in den sehr verdünnten und deshalb nur schwach gepufferten Lösungen der Basen die beobachtete pH-Erniedrigung hervorzurufen. Versuche mit noch weiter gereinigtem, mehrfach destilliertem Leitfähigkeitswasser zeigten zwar eine Verminderung der pH-Abweichungen, doch waren auch diese Messwerte für die Extrapolation wenig geeignet, da sie während der Beobachtung nicht konstant blieben, sondern laufend abnahmen und sich den in Abbildung 5 aufgezeichneten Werten langsam annäherten.

Anscheinend sind solche Einflüsse auch die Ursache für die Abweichungen zwischen den hier gefundenen Dissoziationskonstanten und den Werten von Leffler, Spencer und Burger (15), die 20 bis 50 %, entsprechend 0.08 bis 0.18 Einheiten der $\log K$ -Werte betragen und mit den aus der Kurve 1 (Abb.5) sich ergebenden Abweichungen gut übereinstimmen, wenn man den von Leffler und Mitarbeitern verwendeten Konzentrationsbereich um 10^{-3} mol/l, entsprechend $\sqrt{I} = 0.03$ als Vergleichsgrundlage benutzt. Bei den Benzylaminderivaten ist ein solcher Vergleich allerdings nicht möglich, da Carothers und Mitarbeiter (12) nicht angeben, welche Konzentrationen ihren Untersuchungen zugrundegelegt haben.

Da sich der Einfluss der Kohlensäure offenbar nur unter Wahrung besonderer Vorsichtsmaßnahmen ausreichend ausschalten lässt, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst auf die genaue Bestimmung der thermodynamischen Dissoziationskonstanten verzichtet.

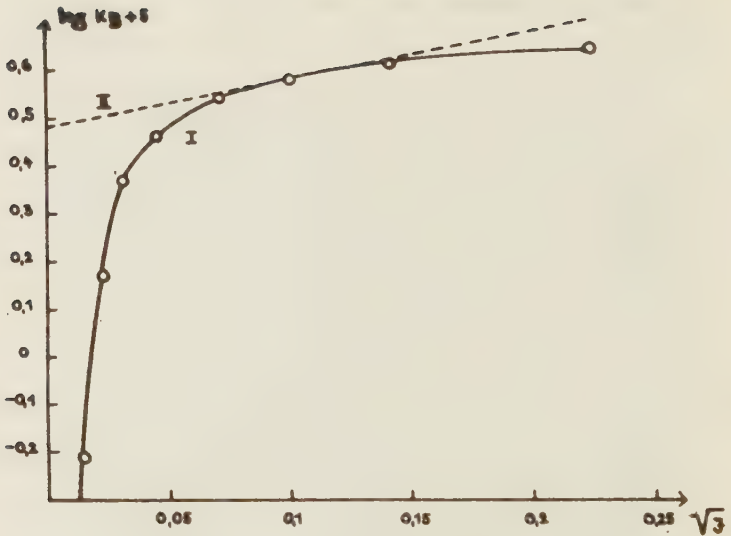


Abbildung 5. Abhängigkeit der Dissoziationskonstanten des Ephedrins von der Ionenstärke (Prüfung des Debye-Hückel'schen Grenzgesetzes).

Kurve I : Werte von K_D , bestimmt in Leitfähigkeitswasser
 $\kappa = 1.6 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ (vgl. auch Anhang, S. 81, Tabelle 24)

Kurve II: Debye-Hückel'sche Grenzgerade (14) für 1,1-wertige Elektrolyte bei 20°C:

$$\log K_c^t = \log K_0 + 2 \frac{1.826 \cdot 10^6}{(\epsilon_t \cdot T)^{3/2}} |z^+ \cdot z^-| \sqrt{J}$$

$$\log K_{c20^\circ} = \log K_{020^\circ} + 0.9952 \cdot \sqrt{J}$$

K_0 = Dissoziationskonstante, extrapoliert auf unendliche Verdünnung

ϵ = Dielektrizitätskonstante:

$$\epsilon_t = 78.56 \cdot [1 - 0.0046 \cdot (t-25)]$$

T = Absolute Temperatur: $T = 273 + t$

z^+ und z^- = Ladungszahlen der Ionen: $z^+ \cdot z^- = 1$

$$J = \text{Ionenstärke: } J = \frac{1}{2} \cdot \sum c_i \cdot z_i^2$$

Die Ergebnisse in Tabelle 7 (s.S.26) zeigen, dass die aufgeführten Stoffe schwache bis mittelstarke Basen sind, deren Dissoziationskonstanten in Abhängigkeit von der Konstitution zwischen $1.2 \cdot 10^{-5}$ und $3.6 \cdot 10^{-4}$ schwanken. Von besonderem Einfluss ist dabei die Stellung der Aminogruppe in der Seitenkette und ihr Substituent sowie die Anwesenheit der alkoholischen Hydroxylgruppe (vgl. Abschnitt 3, S.31).

2) Die Dissoziationskonstanten der Phenolalkyl- und Phenolalkanolamine

Die amphoteren Phenolalkyl- und Phenolalkanolamine vermögen an der basischen Aminogruppe und an der sauren phenolischen OH-Gruppe zu dissoziieren und besitzen deshalb zwei Dissoziationskonstanten.

E.B. L e f f l e r und Mitarbeiter (13) haben schon früher das Dissoziationsvermögen einer Anzahl von Phenolbasen aus dieser Reihe untersucht, dabei jedoch nur das Verhalten der Aminogruppe berücksichtigt. Über die Dissoziation der phenolischen Gruppe dieser Stoffe ist bisher noch nichts bekannt geworden.

Im Hinblick auf das Verhalten der Phenolbasen bei der Verteilung zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln ist aber eine tiefere Einsicht in die Verhältnisse bei der Dissoziation unumgänglich notwendig. Da die Aminogruppe dabei Kationen-, die phenolische Gruppe aber Anionencharakter annimmt, ist es - wie bereits in Abschnitt I (s.S.19) erläutert wurde, nur bei Kenntnis der Dissoziationskonstanten möglich, über die für den optimalen Ausschüttelungseffekt günstigen Reaktionsbedingungen und die dabei obwal-

tenden Dissoziationsverhältnisse in der wässrigen Lösung eine genauere Aussage zu machen und die wahren Verteilungskoeffizienten zu berechnen.

Die Bestimmung der Dissoziationskonstanten erfolgte nach dem in Abschnitt C (s.S.55) beschriebenen Verfahren von F. Auerbach und E. Smolczyk. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 wiedergegeben. Sie zeigen, dass auch die Phenoltasen der Gruppe der schwachen Basen angehören. Auch

Tabelle 8. Dissoziationskonstanten der Phenolalkyl- und Phenolalkanolamine

Phenoltase	pK_B	pK_S	IEP ^{†)} pH	Dissoziationskonstanten	
				$K_B \cdot 10^5$	$K_S \cdot 10^{11}$
Tyramin	4.61	10.75	10.14 ₀	2.46	1.78
Veritol	4.54	10.93	10.26 ₅	2.88	1.18
Sympatol	5.03	10.19	9.65 ₀	0.94	6.53
Adrianol	4.97	10.28	9.72 ₅	1.08	5.23
Effortil	4.97	10.31	9.74 ₀	1.08	4.87
Suprifen	4.89	10.33	9.79 ₀	1.30	4.63
Vasculat	4.90	10.30	9.77 ₀	1.26	4.98

^{†)} Isoelektrischer Punkt: $IEP = \frac{1}{2} (pK_A - pK_B + pK_S)$.

Es lassen sich deutliche Einflüsse der Zusammensetzung und Konstitution, insbesondere wiederum der alkoholischen Hydroxylgruppe, auf die Stärke der Dissoziation bemerkbar.

3) Theoretische Zusammenhänge zwischen den Dissoziationskonstanten der Basen und Phenolbasen und ihrer Zusammensetzung und Konstitution.

Ein besonderes Merkmal der in den Tabellen 7 (s.S.26) und 8 (s.S.30) aufgeführten Ergebnisse ist die Abhängigkeit der Dissoziationskonstanten von der Zusammensetzung und Konstitution der Verbindungen. Eine solche Abhängigkeit macht sich bemerkbar hinsichtlich der Stellung der Aminogruppe in der Seitenkette und ihrer Substitution sowie hinsichtlich der Anwesenheit einer alkoholischen OH-Gruppe.

Bei den Benzylaminen, den Phenylisopropylaminen (Benzedrin und Pervitin) und den Phenyl-n-propylaminen nimmt die Basenstärke mit zunehmendem Abstand der Aminogruppe vom aromatischen Kern jeweils deutlich zu. So steigen die Dissoziationskonstanten beim Übergang von den Benzylaminen mit α -ständigem Stickstoff zu den Isopropylaminen mit β -ständigem Stickstoff und den n-Propylaminen mit γ -ständigem Stickstoff von dem Durchschnittswert $K \approx 5 \cdot 10^{-5}$ der α -Verbindungen auf etwa 10^{-4} bei den β - und auf etwa $3 \cdot 10^{-4}$ bei den γ -Verbindungen. Diese Unterschiede werden durch die aciditätssteigernde induktive Wirkung des Benzolkerns (Feldeffekt) auf die Substituenten der Seitenkette veranlasst, die bei den hier vorliegenden Aminogruppen als Verminderung der Basizität in Erscheinung tritt und umso stärker ist, je näher der Substituent am Benzolkern steht. Wie Abbildung 6 (s.S.32) anschaulich zeigt, lassen sich die Basenexponenten (pK_B) der Verbindungen mit β - und γ -ständigen Aminogruppen zwanglos in den Intervall der schon bekannt-

ten pK_B -Werte des Benzylamins und der rein aliphatischen Amine einordnen, und man sieht sehr deutlich, dass der induktive Effekt des Benzolkerns mit zunehmendem Abstand der Aminogruppe vom Kern relativ schnell abnimmt, sodass die Dissoziationskonstanten der γ -Phenylpropylamine schon fast denen der rein aliphatischen Amine entsprechen. Ausserdem tritt auch hier die für die einfachen aliphatischen Amine schon seit langem bekannte Erhöhung der Basizität beim Übergang vom primären (Kurve I) zum sekundären Amin (Kurve II) wieder deutlich in Erscheinung.

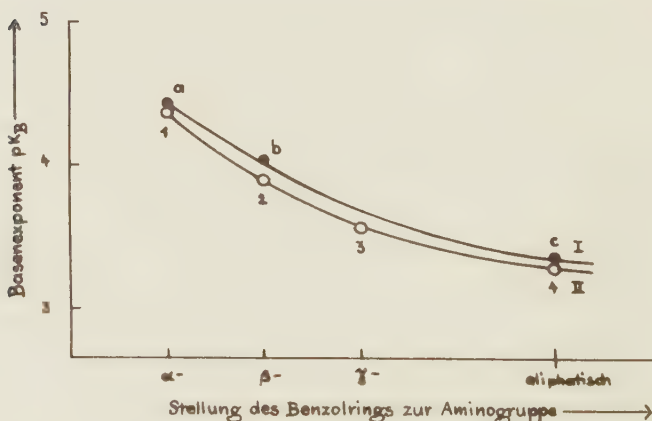
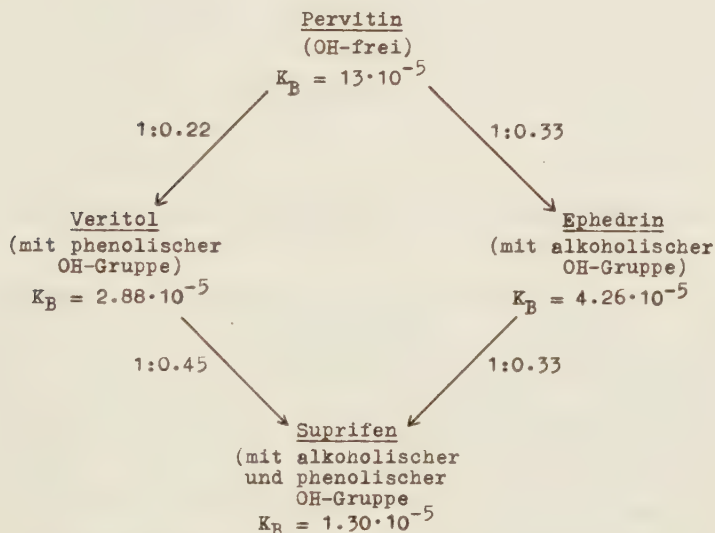


Abbildung 6. Die Dissoziationskonstanten der Phenylalkylamine in Abhängigkeit von Zusammensetzung und Konstitution.

Kurve I: Primäre Amine
 a = Benzylamin
 b = Benzedrin
 c = Methylamin

Kurve II: Sekundäre Amine
 1 = Benzylmethylamin
 2 = Pervitin
 3 = γ -Phenylpropylmethylamin
 4 = Dimethylamin

Noch ausgeprägter sind die Einflüsse alkoholischer und phenolischer Hydroxylgruppen auf die Dissoziationskonstanten, wie die nachfolgende schematische Übersicht für die Stoffgruppe Pervitin-Ephedrin-Veritol-Suprifen zeigt, deren Glieder sich bei gleichartigem Kohlenstoffgerüst nur durch den Gehalt an alkoholischen und phenolischen OH-Gruppen unterscheiden.



Die stärkste Änderung der Basizität ruft die Einführung einer phenolischen OH-Gruppe hervor. Sie erniedrigt die basische Dissoziationskonstante (K_B) beim Übergang vom Pervitin zum Veritol und vom Ephedrin zum Suprifen im Verhältnis 1:0.22 bzw. 1:0.30, während die Einführung der alkoholischen Hydroxylgruppe die Konstanten beim Übergang vom Pervitin zum Ephedrin und vom Veritol zum Suprifen nur im Verhältnis 1:0.33 bzw. 1:0.45 herabsetzt. Die Erniedrigung der Disso-

ziationskonstanten durch phenolische OH-Gruppen übertrifft diejenige durch alkoholische OH-Gruppen also jeweils um 50 %. Bemerkenswert ist weiterhin, dass die zuerst eingeführte OH-Gruppe jeweils eine stärkere Erniedrigung hervorruft als die zweite, wobei auch hier wiederum ein Verhältnis von 1:1.5 besteht. Das gleiche gilt auch für die übrigen in Tabelle 8 (s.S.30) aufgeführten Stoffarten.

Neben der Änderung der Basizität der Aminogruppen wird auch die Azidität der phenolischen Gruppen durch den Eintritt alkoholischer OH-Gruppen in das Molekül verändert. Wie ein Vergleich der Dissoziationskonstanten K_S der phenolischen Gruppen des Tyramins und Veritols mit denen der übrigen Phenolbasen in Tabelle 8 (Spalte 6) lehrt, führt dieser Einfluss zur Erhöhung der Konstanten auf das 4- bis 6-fache.

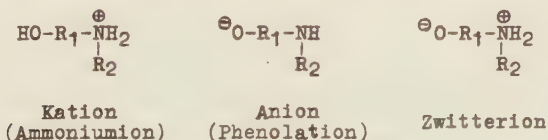
Wie bei den Oxysäuren und den Oxyalkylaminen (z.B. Colamin) lassen sich auch hier die Einflüsse der Hydroxylgruppen auf die Dissoziation der Aminogruppen als induktive Effekte deuten. Als negative Substituenten verursachen die alkoholischen und phenolischen OH-Gruppen in den untersuchten Phenyläthyl- und Phenylisopropylaminderivaten in der C-N-Bindung jeweils eine Elektronenverschiebung in Richtung zum C-Atom, sodass das N-Atom einen δ^+ -Charakter bekommt. Die Aminogruppe vermag dann Protonen weniger fest zu binden und ist daher weniger stark basisch. Der Einfluss der alkoholischen OH-Gruppe dürfte eine rein elektrostatische Feldwirkung (F-Effekt) sein. Bei der wesentlich stärkeren Wirkung der phenolischen OH-Gruppe, die räumlich jeweils wesentlich weiter vom Stickstoff entfernt ist als die al-

| koholische, reicht die Annahme einer Änderung der Basizität durch den Feldeffekt allein nicht aus. Hier sind offensichtlich noch andere Einflüsse wirksam, unter denen wahrscheinlich E-Effekten am Benzolkern besondere Bedeutung zukommt.

Analog erfolgt auch bei den Phenolbasen bei Einführung einer alkoholischen OH-Gruppe eine Elektronenverschiebung von der phenolischen Gruppe zum Benzolkern. Das Sauerstoffatom erhält dadurch verstärkt δ^+ -Charakter und sucht das H-Atom vermehrt als Proton abzustoßen. Deshalb ist die phenolische OH-Gruppe in den Phenolalkanolaminen stärker sauer als in den Phenolalkylaminen.

III. Untersuchungen über die elektrische Leitfähigkeit der Phenolbasen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Verteilung der Phenolalkyl- und Phenolalkanolamine zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln hatten es wahrscheinlich gemacht, dass diese Stoffe am isoelektrischen Punkt in beträchtlichem Umfang in ionisierter Form vorliegen (vgl. Seite 23). Die ionisierten Anteile können sein



Wenn auch die Dissoziationskonstanten darauf hindeuten, dass Bildung von Zwitterionen nur in geringem Umfang erfolgt oder vielleicht auch ganz unterbleibt, lässt sich eine eindeutige Entscheidung darüber doch nur mit Hilfe

von Leitfähigkeitsmessungen herbeiführen. Liegen die ionisierten Anteile ganz oder vorwiegend in Form der Amonium- und Phenolationen vor, so wird man bei den Lösungen der Phenolbasen eine angemessene elektrische Leitfähigkeit erwarten dürfen, während sie bei Überwiegen der Zwitterionen in ähnlicher Weise gering bleiben müsste, wie es beispielsweise in Aminosäurelösungen der Fall ist.

Wie Tabelle 9 (s.S.37) zeigt, besitzen Lösungen der Sympatolbase tatsächlich beträchtliches Leitvermögen, das mit steigender Konzentration zunimmt und bis zur Konzentration von etwa $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l mit den aus den Ionenbeweglichkeiten des Sympatolkations und Sympatolanions (vgl. Abschnitt C, S.61) berechneten Werten gut übereinstimmt, wenn man voraussetzt, dass keine Bildung von Zwitterionen stattfindet. Bei den höheren Konzentrationen bleiben die gemessenen Werte der spezifischen Leitfähigkeit hinter den berechneten zurück. Diese Abweichungen sind wahrscheinlich durch Verminderung der Ionenaktivitäten bedingt, doch ist es nicht ausgeschlossen, dass hier neben den Kationen und Anionen der Phenolbasen auch Zwitterionen auftreten. Ihre Menge wird aber im Vergleich zu den einfachen Ionenarten auch in diesen konzentrierteren Lösungen sicherlich klein sein, wenn man berücksichtigt, dass die gemessene Leitfähigkeit im Höchstfall nur um etwa 16 % hinter der berechneten zurückbleibt, während sie in Aminosäurelösungen mit ihrem hohen Gehalt an Zwitterionen nur sehr gering ist und sich auch bei hohen Konzentrationen von der des Leitfähigkeitswassers nur wenig unterscheidet. So ist die spezifische Leitfähigkeit einer m/50-Glycocollösung $\kappa \sim 4 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ gegenüber der des Leitfähig-

keitswassers von $\kappa \approx 1.5 \cdot 10^{-6}$, während die Leitfähigkeit einer gleich konzentrierten Sympatollösung von $\kappa = 15.6 \cdot 10^{-5}$ etwa 40 mal größer ist.

Tabelle 9. Spezifische Leitfähigkeit von Lösungen der Sympatolbase bei 20°C.

Konzentration an Sympatolbase $c \cdot 10^3$ mol/l	Spezifische Leitfähigkeit	
	$\kappa_{\text{gemessen}} \cdot 10^5$ $\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$	$\kappa_{\text{berechnet}} \cdot 10^5$ $\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$
20.0	15.6	17.3
10.0	8.7	9.2
5.0	5.05	5.06
2.0	2.60	2.63
1.0	1.66	1.66
0.5	1.13	1.11
0.2	0.739	0.745
0.1	0.524	0.527

C. Experimenteller Teil

I. Untersuchungsmaterial

Die verwendeten Untersuchungsmaterialien entsprachen, soweit sie offizinell sind, den Forderungen der Pharmakopöen. Die übrigen, von den Herstellern zur Verfügung gestellten oder selbst synthetisierten Präparate wurden durch Schmelzpunktbestimmung und durch Bestimmung des Stickstoffs, sowie bei Salzen auch noch durch die Bestimmung des Chlorid- bzw. Sulfatgehaltes auf Identität und Reinheit geprüft.

a) Prüfverfahren

Schmelzpunktbestimmung:

Die Schmelzpunkte wurden mittels der Mikroschmelzpunktapparaturnach K o f l e r bestimmt.

Stickstoffbestimmung:

Die Bestimmung des Stickstoffs erfolgte maßanalytisch nach der Methode von K j e l d a h l .

Ausführung: Etwa 0.2 g Substanz wurden genau gewogen und nach Zusatz von 5 ml Schwefelsäure und etwas Selenreaktionsgemisch im Kjeldahl-Kolben verascht. Nach dem Verdünnen der Lösung auf 25 ml wurde in der Mikrodestillationsapparaturnach P a r n a s s und W a g n e r der Ammoniakgehalt ermittelt.

Chloridbestimmung:

Die Bestimmung des Chlorids erfolgte argentometrisch nach der Methode von V o l l h a r d .

Ausführung: Etwa 0.1 g Substanz, genau gewogen, wurden in Wasser gelöst und nach Zusatz von 5 ml Salpetersäure mit einem gemessenen Überschuss an n/10-Silbernitratlösung und 5 ml Nitrobenzol versetzt. Nach kräftigem Umschütteln wurde das nicht verbrauchte Silbernitrat mit n/10-Ammoniumrhodanidlösung zurücktitriert (Ferriammoniumsulfatlösung als Indikator).

Sulfatbestimmung:

Das Sulfat wurde gravimetrisch als Bariumsulfat bestimmt.

Ausführung: Etwa 0.3 g Substanz wurden genau gewogen und in 50 ml Wasser gelöst. Die mit Salzsäure angesäuerte Lösung wurde in der Siedehitze mit 5 %iger Bariumchloridlösung versetzt. Nach mehrstündigem Stehen auf dem Wasserbad und Abkühlen wurde der Niederschlag durch einen Porzellanfiltertiegel abfiltriert, mit Wasser gewaschen, gegläht und gewogen.

b) Aus dem Handel bezogene Präparate ⁺

1) Benzylaminhydrogenchlorid

$C_7H_9N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 107.1)

Schmelzpunkt: 253°

N-Gehalt:	gefunden	13.10 %	berechnet	13.07 %
-----------	----------	---------	-----------	---------

Cl-Gehalt:	"	33.28 %	"	33.14 %
------------	---	---------	---	---------

2) 1-Phenyl-2-aminopropansulfat, Bazedrin, Elastonon,

Amphetamin USP 15, Brit.Pharm., Pharm.Int.

$C_9H_{13}N \cdot 1/2 H_2SO_4$ (Mol.Gew. 184.2)

N-Gehalt:	gefunden	7.52 %	berechnet	7.60 %
-----------	----------	--------	-----------	--------

SO_4 -Gehalt:	"	25.89 %	"	26.05 %
-----------------	---	---------	---	---------

3) 1-Phenyl-2-methylaminopropanhydrogenchlorid, Pervitin,

Isophen, Methamphetamin USP 15

$C_{10}H_{15}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 185.7)

Schmelzpunkt: $171-175^{\circ}$

N-Gehalt:	gefunden	7.50 %	berechnet	7.53 %
-----------	----------	--------	-----------	--------

Cl-Gehalt:	"	18.98 %	"	19.11 %
------------	---	---------	---	---------

¹⁺) Für die Überlassung von Untersuchungsmaterial bin ich den Firmen C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim (Präparate Nr.8, 9, 10, 12 und 16), Farbenfabriken Bayer A.-G., Leverkusen (Präparat Nr.6), Farbwerke Hoechst A.-G., Frankfurt (M) (Präparate Nr.11, 13, 14 und 15), Knoll A.-G., Ludwigs-hafen (Präparate Nr.3, 4 und 7) sowie Nordmark-Werke G.m.b.H., Hamburg (Präparat Nr.2) zu besonderem Dank verpflichtet.

4) 1-Phenyl-1-oxy-2-aminopropan, Nor-Ephedrin

$C_9H_{13}ON$ (Mol.Gew. 151.2)

N-Gehalt: gefunden 9.29 % berechnet 9.25 %

5) 1-Phenyl-1-oxy-2-methylaminopropan, Ephedrin Brit.Pharm.

$C_{10}H_{15}ON \cdot 1/2 H_2O$ (Mol.Gew. 174.2)

Schmelzpunkt: 40-41°

N-Gehalt: gefunden 7.96 % berechnet 8.03 %

Ephedrinhydrogenchlorid (Mol.Gew. 201.7)

Schmelzpunkt: 217-220°

N-Gehalt: gefunden 6.92 % berechnet 6.94 %

Cl-Gehalt: " 17.72 % " 17.60 %

6) p-Oxyphenyläthylaminhydrogenchlorid, Tyramin

$C_8H_{11}ON \cdot HCl$ (Mol.Gew. 173.6)

N-Gehalt: gefunden 8.10 % berechnet 8.06 %

Cl-Gehalt: " 20.53 % " 20.44 %

7) 1-[p-Oxyphenyl]-2-methylaminopropansulfat, Veritol

$C_{10}H_{15}ON \cdot 1/2 H_2SO_4$ (Mol.Gew. 214.2)

Schmelzpunkt der Base: 164-165°

N-Gehalt: gefunden 6.57 % berechnet 6.53 %

SO_4 -Gehalt: " 22.58 % " 22.40 %

8) 1-[p-Oxyphenyl]-2-methylaminoäthanol, Sympatolbase

$C_9H_{13}O_2N$ (Mol.Gew. 167.2)

Schmelzpunkt: 176-180°

N-Gehalt: gefunden 8.34 % berechnet 8.37 %

Sympatolhydrogenchlorid (Mol.Gew. 203.7)

(hergestellt durch Auflösen der Base in Salzsäure, Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisieren des Salzes aus Alkohol-Äther)

Schmelzpunkt: 152-155°

N-Gehalt: gefunden 6.90 % berechnet 6.87 %

Cl-Gehalt: " 17.54 % " 17.42 %

Sympatoltartrat, Oxydrintartrat Pharm.Dan. (Mol.Gew. 484.5)

Schmelzpunkt: 189-190°

N-Gehalt: gefunden 2.87 % berechnet 2.89 %

- 9) 1-[m-Oxyphenyl]-2-methylaminoäthanolhydrogenchlorid,
Adrianol, Phenylephrin USP 15
 $C_9H_{13}O_2N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 203.7)
 Schmelzpunkt: 140-145°
 Schmelzpunkt der Base: 170-172°

N-Gehalt:	gefunden	6.89 %	berechnet	6.87 %
Cl-Gehalt:	"	17.36 %	"	17.42 %

- 10) 1-[m-Oxyphenyl]-2-äthylaminoäthanolhydrogenchlorid,
Effortil
 $C_{10}H_{15}O_2N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 217.7)
 Schmelzpunkt der Base: 144-146°

N-Gehalt:	gefunden	6.39 %	berechnet	6.43 %
Cl-Gehalt:	"	16.41 %	"	16.30 %

- 11) 1-[p-Oxyphenyl]-1-oxy-2-methylaminopropanhydrogen-
chlorid, Suprifen
 $C_{10}H_{15}O_2N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 217.7)
 Schmelzpunkt der Base: 156-158°

N-Gehalt:	gefunden	6.42 %	berechnet	6.43 %
Cl-Gehalt:	"	16.38 %	"	16.30 %

- 12) 1-[p-Oxyphenyl]-2-n-butylaminoäthanol-sulfat, Vasculat
 $C_{12}H_{19}O_2N \cdot 1/2 H_2SO_4$ (Mol.Gew. 258.3)
 Schmelzpunkt der Base: 122-124°

N-Gehalt:	gefunden	5.42 %	berechnet	5.42 %
SO ₄ -Gehalt:	"	18.45 %	"	18.57 %

- 13) 1-[3,4-Dioxyphenyl]-2-aminoäthanol, Nor-Adrenalin,
Arterenol
 $C_8H_{11}O_3N$ (Mol.Gew. 169.2)

N-Gehalt:	gefunden	8.25 %	berechnet	8.27 %
-----------	----------	--------	-----------	--------

- 14) 1-[3,4-Dioxyphenyl]-2-methylaminoäthanol, Adrenalin
 Brit.Pharm., Suprarenin DAB 6
 $C_9H_{13}O_3N$ (Mol.Gew. 183.2)
 Schmelzpunkt: 212° (Zersetzung)

N-Gehalt:	gefunden	7.59 %	berechnet	7.64 %
-----------	----------	--------	-----------	--------

15) 1-[3,4-Dioxyphenyl]-1-oxy-2-aminopropanhydrogenchlorid,
Corbasil

$C_9H_{13}O_3N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 219.7)

N-Gehalt: gefunden 6.40 % berechnet 6.37 %

Cl-Gehalt: " 16.27 % " 16.15 %

16) 1-[3,4-Dioxyphenyl]-2-isopropylaminoäthanol-sulfat,

Aludrin, Isoprenalinsulfat Pharm.Int.

$C_{11}H_{17}O_3N \cdot 1/2 H_2SO_4 \cdot H_2O$ (Mol.Gw. 278.3)

Schmelzpunkt: 125-128° (Zersetzung)

N-Gehalt: gefunden 5.04 % berechnet 5.03 %

SO₄-Gehalt: " 17.22 % " 17.24 %

c) Selbstsynthetisierte Präparate

1) Herstellung der N-alkylierten Benzyl- und γ -Phenylpropylamine.

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte durch Reduktion der entsprechenden Schiff'schen Basen mit metallischem Natrium nach J. Z a u n s c h i r m (15) für N-Alkyl-benzylamine und nach C. A n d r e e (16) für N-Alkyl- γ -phenylpropylamine.

Normalansatz: 0.2 mol Benzaldehyd bzw. Zimtaldehyd wurden unter Kühlung und Schütteln mit 0.2 mol Amin versetzt. Die abgeschiedene Schiff'sche Base wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels durch Destillation rein gewonnen. Nach abermaligem Auflösen in Äthanol erfolgte die Reduktion der Schiff'schen Base durch langsames Eintragen von metallischem Natrium, von dem bei den Benzylidenalkylaminen 0.4 g-atom und bei den Cinnamylalkylaminen 0.8 g-atom erforderlich waren. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Eis-Kochsalz-Kühlung mit Salzsäure angesäuert, durch Absaugen vom ausgeschiedenen Kochsalz befreit und im Vakuum zur Trockene verdampft. Aus der mit Natronlauge alkalisierten wässrigen Lösung des Rückstandes isolierte man schließlich durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther das gebildete Amin und destillierte es nach dem Trocknen der Ätherlösung und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum.

Die so gereinigten Reduktionsprodukte wurden in Äther gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff unter Eis-Kochsalz-Kühlung als Hydrogenchloride abgeschieden. Die Reinigung der Salze erfolgte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol-Äthergemischen.

Benzylmethyaminhydrogenchlorid

$C_8H_{11}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 157.6)

Aus Benzaldehyd und 33 %iger wässriger Methyaminlösung.

Schiff'sche Base:

Benzylidenmethyamin; farbloses Oel; K_p 748 Torr = 179° .

Reduktionsprodukt:

Benzylmethyamin; farbloses Oel; K_p 12 Torr = $75-80^\circ$;

Ausbeute 21 g (entsprechend 87 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weißer Kristalle; Schmelzpunkt 179° ; Ausbeute 20.5 g nach dreimaligem Umkristallisieren (entsprechend 65 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	8.82 %	berechnet	8.88 %
-----------	----------	--------	-----------	--------

Cl-Gehalt:	"	22.65 %	"	22.52 %
------------	---	---------	---	---------

Benzyläthylaminhydrogenchlorid

$C_9H_{13}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 171.6)

Aus Benzaldehyd und 28 %iger wässriger Äthylaminlösung.

Schiff'sche Base:

Benzylidenäthylamin; farbloses Oel; K_p 749 Torr = 195° .

Reduktionsprodukt:

Benzyläthylamin; farbloses Oel; K_p 12 Torr = $80-83^\circ$;

Ausbeute 23 g (entsprechend 85 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weißer Kristalle; Schmelzpunkt 183° ; Ausbeute 23.5 g nach dreimaligem Umkristallisieren (entsprechend 68 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	7.92 %	berechnet	8.16 %
-----------	----------	--------	-----------	--------

Cl-Gehalt:	"	20.15 %	"	20.68 %
------------	---	---------	---	---------

Benzylpropylaminhydrogenchlorid

$C_{10}H_{15}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 185.7)

Aus Benzaldehyd und Propylamin.

Schiff'sche Base:

Benzylidenpropylamin; farbloses Oel; K_p 744 Torr = 210° .

Reduktionsprodukt:

Benzylpropylamin; farbloses Oel; Kp 12 Torr = 102-106°;
Ausbeute 24 g (entsprechend 80 % der Theorie, berechnet
auf Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weiße Kristalle; Schmelzpunkt 184°; Ausbeute 22 g nach drei-
maligem Umkristallisieren (entsprechend 60 % der Theorie, be-
rechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	7.38 %	berechnet	7.53 %
Cl-Gehalt:	"	19.45 %	"	19.11 %

γ -Phenylpropyl-methylaminhydrogenchlorid

$C_{10}H_{15}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 185.7)

Aus Zimtaldehyd und 33 %iger wässriger Methylaminlösung.

Schiff'sche Base:

Cinnamylmethylamin; hellgelbes Oel; Kp 10 Torr = 120-122°.

Reduktionsprodukt:

γ -Phenylpropyl-methylamin; farbloses Oel; Kp 2 Torr = 58-62°;
Ausbeute 25 g (entsprechend 83 % der Theorie, berechnet auf
Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weiße Kristalle; Schmelzpunkt 142°; Ausbeute 24 g nach drei-
maligem Umkristallisieren (entsprechend 65 % der Theorie,
berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	7.55 %	berechnet	7.53 %
Cl-Gehalt:	"	19.25 %	"	19.11 %

γ -Phenylpropyl-äthylaminhydrogenchlorid

$C_{11}H_{17}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 199.7)

Aus Zimtaldehyd und 28 %iger wässriger Äthylaminlösung

Schiff'sche Base:

Cinnamyläthylamin; hellgelbes Oel; Kp 9 Torr = 121-124°.

Reduktionsprodukt:

γ -Phenylpropyl-äthylamin; farbloses Oel; Kp 2 Torr = 76-77°;
Ausbeute 26 g (entsprechend 80 % der Theorie, berechnet auf
Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weisse Kristalle; Schmelzpunkt 146° ; Ausbeute 24.5 g nach dreimaligem Umkristallisieren (entsprechend 61 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	7.06 %	berechnet	7.01 %
Cl-Gehalt:	"	17.88 %	"	17.77 %

γ -Phenylpropyl-propylaminhydrogenchlorid

$C_{12}H_{19}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 213.7)

Aus Zimtaldehyd und Propylamin.

Schiff'sche Base:

Cinnamylenpropylamin; gelbes Oel; Kp 2 Torr = $90-92^{\circ}$.

Reduktionsprodukt:

γ -Phenylpropyl-propylamin; farbloses Oel; Kp 2 Torr = 82° ; Ausbeute 28 g (entsprechend 79 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weisse Kristalle; Schmelzpunkt 178° (Zersetzung); Ausbeute 26.5 g nach dreimaligem Umkristallisieren (entsprechend 62 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	6.60 %	berechnet	6.55 %
Cl-Gehalt:	"	16.72 %	"	16.61 %

γ -Phenylpropyl-butylaminhydrogenchlorid

$C_{13}H_{21}N \cdot HCl$ (Mol.Gew. 227.7)

Aus Zimtaldehyd und Butylamin.

Schiff'sche Base:

Cinnamylenbutylamin; gelbes Oel; Kp 2 Torr = $113-115^{\circ}$.

Reduktionsprodukt:

γ -Phenylpropyl-butylamin; farbloses Oel; Kp 1 Torr = 90° ; Ausbeute 31 g (entsprechend 81 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

Hydrogenchlorid:

Weisse Kristalle; Schmelzpunkt 220° (Zersetzung); Ausbeute 30 g nach dreimaligem Umkristallisieren (entsprechend 66 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	6.19 %	berechnet	6.14 %
Cl-Gehalt:	"	15.72 %	"	15.59 %

2) Herstellung des p-Methoxybenzylpropylaminhydrogenchlorids

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte in Anlehnung an das bei den N-alkylierten Benzyl- und γ -Phenylpropylaminen (s.S.42) beschriebene Verfahren.

Die aus 0.2 mol Anisaldehyd und 0.2 mol Propylamin erhaltene Schiff'sche Base wurde mit 0.4 g-atom Natrium reduziert. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure und Absaugen des ausgeschiedenen Kochsalzes wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene verdampft. Wegen der leichten Zersetzlichkeit konnte die reduzierte freie Base aber nicht in der üblichen Weise gewonnen und destilliert werden. Der Rückstand, bestehend aus dem rohen Hydrogenchlorid, wurde daher durch fünfmaliges Umkristallisieren aus Alkohol-Äther gereinigt.

Schiff'sche Base:

p-Methoxybenzylidenpropylamin; hellgelbes Öl; Kp 10 Torr = 132°.

Reduktionsprodukt:

p-Methoxybenzylpropylaminhydrogenchlorid

C₁₁H₁₇ON·HCl (Mol.Gew. 215.7); weiße Kristalle; Schmelzpunkt 196-197°; Ausbeute 23.5 g nach fünfmaligem Umkristallisieren (entsprechend 55 % der Theorie, berechnet auf Aldehyd).

N-Gehalt:	gefunden	6.48 %	berechnet	6.49 %
Cl-Gehalt:	"	16.50 %	"	16.45 %

3) Herstellung des 1-[p-Methoxyphenyl]-2-methylaminoäthanol

Die Synthese des Sympatolmethyläthers erfolgte durch katalytische Hydrierung des schon von M. A s s c h e r (17) dargestellten p-Methoxy- ω -methylaminoacetophenonhydrogenchlorids mittels Raney-Nickel.

Darstellung von p-Methoxy- ω -methylaminoacetophenon·HCl

In eine Lösung von 32 g Anisol, 22 g Methylaminoacetonitrilhydrogenchlorid und 54 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 120 g Nitrobenzol wurde bei 20-30° sechs Stunden lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das durch nachfolgendes Eintragen des Reaktionsgemisches in 125 ml kaltes Wasser und Abkühlen auf 0° abgeschiedene rohe p-Methoxy- ω -methylaminoacetophenon·HCl wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und anschließend 5 Stunden lang im Vakuum bei 100-120° getrocknet. Aus dem fein verriebenen Pulver wurde schließlich das p-Methoxy- ω -methylaminoacetophenon·HCl mit absolutem Alkohol extrahiert, durch

Abkühlen auf 0° auskristallisiert und noch zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

Schmelzpunkt 211-214° (Zersetzung); Ausbeute 16 g (entsprechend 36 % der Theorie, berechnet auf Methyaminonitrihydrogenchlorid).

Reduktion des p-Methoxy- ω -methyaminacetophenon-HCl

15 g Substanz wurden in 100 ml Wasser gelöst, mit etwa 3 g Raney-Nickel-Katalysator versetzt und bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Das berechnete Volumen Wasserstoff (= 1.74 l) war nach circa 15 Stunden aufgenommen. Die Lösung wurde vom Raney-Nickel abgesaugt und im Vakuum zur Trockene verdampft. Den Rückstand (1-[p-Methoxyphenyl]-2-methylaminoäthanolhydrogenchlorid) kristallisierte man zweimal aus Alkohol-Äther um.

Schmelzpunkt 118-120°; Ausbeute 10 g weiße Kristalle (entsprechend 66 % der Theorie, berechnet auf p-Methoxy- ω -methyaminacetophenon-HCl).

Darstellung des 1-[p-Methoxyphenyl]-2-methylaminoäthanol

$C_{10}H_{15}O_2N$ (Mol.Gew. 181.2)

5 g 1-[p-Methoxyphenyl]-2-methylaminoäthanol-HCl wurden in etwa 10 ml Wasser gelöst und mit 25 %iger Ammoniaklösung versetzt. Die durch Abkühlen auf 0° ausgefällte Base wurde mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Schmelzpunkt 105-106°; Ausbeute 3.2 g weiße Kristalle (entsprechend 77 % der Theorie).

Elementaranalyse: +)

gefunden	C 66.37 %	H 8.27 %	N 7.60 %
berechnet	C 66.28 %	H 8.34 %	N 7.73 %

+) Für die Durchführung der Mikroelementaranalyse bin ich der Mikroanalytischen Abteilung der Firma Knoll A.G., Chemische Fabriken, Ludwigshafen am Rhein, zu besonderem Dank verpflichtet.

II. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten

1) Lösungsmittel

Diäthyläther: Es wurde Äther DAB 6 verwendet, Siedepunkt 34° .

Chloroform: Es wurde Chloroform DAB 6 verwendet, das zur Abtrennung des Alkohols viermal mit Wasser ausgeschüttelt war; Siedepunkt 62° .

n-Butanol: Es wurde n-Butanol reinst „M e r c k“ verwendet, das sicherheitshalber mehrmals mit Salzsäure und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt war; Siedepunkt 118° .

Die organischen Lösungsmittel wurden vor der Verwendung in üblicher Weise bei 20° mit Wasser gesättigt.

Wasser: Bei allen Verteilungsversuchen und zur Herstellung der dabei benötigten wässerigen Reagenzlösungen wurde jeweils Wasser verwendet, das mit dem entsprechenden organischen Lösungsmittel gesättigt war.

Kalilauge: Es wurde n/10- und n/4-Kalilauge verwendet, die jeweils aus n/1-Kalilauge durch Verdünnen mit lösungsmittelgesättigtem Wasser hergestellt war.

2) Durchführung der Verteilung

50 ml wässriger Phase von der in den Abschnitten a bis h angegebenen Zusammensetzung wurden in Schütteltrichtern von 150 ml Fassungsvermögen mit 50 ml organischem Lösungsmittel im Thermostaten bei $20^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ eine halbe Stunde lang geschüttelt. Nach mindestens dreistündigem Absitzen im Thermostaten wurden die Phasen getrennt und auf ihren Gehalt an Amin untersucht.

3) Zusammensetzung der wässerigen Ausgangslösungen der Verteilungssysteme.

Für die Verteilungsversuche wurden als wässrige Phase Lösungen folgender Zusammensetzung verwendet:

a) Verteilung von Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen

12.5 mmol der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine wurden in Form der salz- bzw. schwefelsauren Salze in etwa 30 ml Wasser gelöst, mit 200 ml n/10-Kalilauge versetzt und mit Wasser auf 250 ml verdünnt. Je 50 ml dieser Lösung dienten bei den Verteilungsversuchen als Ausgangsmenge für die wässrige Phase.

Die γ -Phenylpropylamine erforderten eine gesonderte Behandlung, da sie sich infolge ihrer geringen Wasserlöslichkeit beim Versetzen der Salzlösungen mit Lauge teilweise als Öle abschieden. Deshalb wurden hier jeweils 10 ml einer 1/4-molaren Salzlösung in den Schütteltrichter pipettiert und dann mit 40 ml n/10-Kalilauge versetzt.

b) Verteilung von Monophenolalkyl- und Monophenolalkanolaminen

10 mmol der Phenolbasen wurden in Form der salz- bzw. schwefelsauren Salze in etwa 80 ml Wasser gelöst, mit der äquivalenten Menge (= 100 ml) n/10-Kalilauge versetzt und mit Wasser auf 200 ml verdünnt. Je 50 ml dieser Lösung dienten bei den Verteilungsversuchen als Ausgangsmenge für die wässrige Phase.

c) Verteilung von Diphenolalkanolaminen

Wegen der Sauerstoffempfindlichkeit der Diphenolalkanolamine wurden je 25 ml einer 1/20-molaren Lösung der Diphenolbasen in Form der salz- bzw. schwefelsauren Salze im Schütteltrichter mit 20 ml Wasser versetzt und zunächst durch 1/2-stündiges Einleiten von sauerstofffreiem Stickstoff vom Sauerstoff befreit. Nach Zusatz von 5 ml n/4-sauerstofffreier Kalilauge wurde dann die Verteilung mit gleichfalls sauerstofffrei gemachten organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Bei Verwendung von Äther wurde im besonderen auf völlige Abwesenheit von Peroxyden geachtet.

d) Verteilung von Ephedrin in Abhängigkeit von der Konzentration

Aus einer Stammlösung, die 0.04 mol Ephedrin in 250 ml (entsprechend 0.16 mol/l) gelöst enthielt, wurden durch stufenweises Verdünnen mit jeweils dem gleichen Volumen Wasser Lösungen hergestellt, die 0.08, 0.04, 0.02 und 0.01 mol Ephedrin/l enthielten. Je 50 ml dieser Lösungen dienten als Ausgangsmenge für die wässrige Phase des Verteilungssystems.

e) Verteilung von Ephedrin in Abhängigkeit vom pH mit und ohne Pufferlösung

Je 10 bzw. 5 ml einer 1/4-molaren Ephedrinhydrogenchloridlösung wurden mit den in Tabelle 17 a und b (s.S.71) angegebenen Mengen n/10-Kalilauge, m/5-KH₂PO₄-Lösung und m/5-K₂CO₃-Lösung versetzt und schließlich mit Wasser auf 50 ml verdünnt.

f) Verteilung von Ephedrin in Abhängigkeit von der Pufferkonzentration

Je 5 ml einer 1/4-molaren Ephedrinlösung wurden mit den in Tabelle 18 (s.S.73) angegebenen Mengen einer Pufferlösung versetzt, die 0.04 mol primäres Kaliumphosphat/l und 0.16 mol Pottasche/l enthielt. Dann wurde mit Wasser auf 50 ml verdünnt.

g) Verteilung von Ephedrin bei Zusätzen von Kochsalz

Je 10 ml einer 1/4-molaren Lösung von Ephedrinhydrogenchlorid wurden mit 35 ml n/10-Kalilauge und den in Tabelle 19 (s.S.74) angegebenen Mengen Kochsalz versetzt und mit Wasser auf 50 ml verdünnt.

h) Verteilung von Vasculat in Abhängigkeit vom pH

Je 10 ml einer 1/4-molaren Vasculatlösung (1-[p-Oxyphenyl]-2-n-butylaminoäthanol-sulfat) wurden mit den in Tabelle 20 (s.S.75) angegebenen Mengen n/10-Kalilauge versetzt und mit Wasser auf 50 ml verdünnt.

4) Quantitative Bestimmung der verteilten Substanz

a) In der wässerigen Phase

Aus der wässerigen Phase eines jeden Ansatzes wurden drei Proben von je 10 ml Lösung entnommen, mit Schwefelsäure und Selenreaktionsgemisch verascht und nach *K j e l d a h l* auf ihren Stickstoffgehalt untersucht.

Ausserdem wurde zur Berücksichtigung der Dissoziation jeweils das pH der wässerigen Lösung bestimmt. Die Messung erfolgte mittels Glaselektrode (pH-Meter von *L. P u s l*).

b) In der Äther- und Chloroformphase

Je 10 ml Äther- bzw. Chloroformlösung wurden in einem Kölbchen mit 10 ml n/20-Salzsäure versetzt. Nach dem Abdampfen des organischen Lösungsmittels wurde die nicht verbrauchte Säure mit n/20-Kalilauge zurücktitriert (Methylrot-Methylenblaulösung als Indikator).

Die Ätherischen Lösungen wurden zur Vermeidung von Lösungs- mittelverlusten aus den Schütteltrichtern mittels der in Abbildung 7 wiedergegebenen Vorrichtung zunächst in eine Bürette von 50 ml überführt, aus der dann jeweils Anteile von 10 ml entnommen wurden.

Abbildung 7: Vorrichtung zur Entnahme von Ätherlösungen

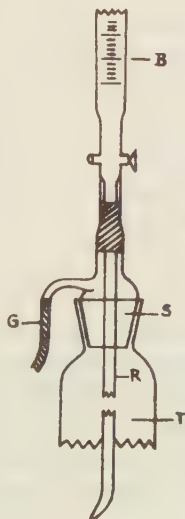
B = Bürette von 50 ml

R = Verlängertes Ansatzrohr

S = Normalschliff NS 29 mit Ansatzrohr zum Gebläse, auf dem Verlängerungsrohr verschiebbar

G = Gummischlauch zum Gebläse

T = Schütteltrichter mit Normalschliff NS 29



c) In der Butanolphase

Je 10 ml Butanollösung wurden in einem Scheidetrichter mit 10 ml n/20-Salzsäure und anschließend zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. In den vereinigten wässerigen Lösungen wurde der Säureüberschuss mit n/20-Kalilauge zurücktitriert (Methylrot-Methylenblaulösung als Indikator).

d) Messwerte

Die Messwerte sind in den Tabellen 10 bis 20 (s.S.64 bis 75) zusammengestellt.

III. Bestimmung der Dissoziationskonstanten von Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen.

Die Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine erfolgte auf elektrometrischem Wege nach J.M. K o l t h o f f (18) in Gemischen der Basen (BHOH) mit ihren Salzen (BH⁺). Nach dem Massenwirkungsgesetz ist die Dissoziationskonstante

$$K_B = \frac{[BH^+] \cdot [OH^-]}{[BHOH]} \quad (XIV)$$

oder unter Einführung von $[H^+] \cdot [OH^-] = K_W$

$$K_B = \frac{[BH^+] \cdot K_W}{[BHOH] \cdot [H^+]} \quad (XV)$$

Daraus ergibt sich weiterhin durch Logarithmieren der Basenexponent

$$pB = \log \frac{[BHOH]}{[BH^+]} + p_{H_2O} - pH. \quad (XVI)$$

Bei Benzylamin und seinen Derivaten, bei Benzadrin, Pervitin, Nor-Ephedrin, Ephedrin und Sympatolmethylläther wurden die Dissoziationskonstanten in wässriger Lösung ermittelt. Bei den N-alkylierten γ -Phenylpropylaminen musste die Bestimmung wegen der geringen Wasserlöslichkeit der Basen unter Zusatz von Alkohol vorgenommen werden.

Dabei erforderte γ -Phenylpropyl-butylamin nochmals eine gesonderte Behandlung, da es auch in verdünntem Alkohol nur wenig löslich ist.

1) Bestimmung der Dissoziationskonstanten in wässrigen Lösungen

Lösungen von Salzen der verschiedenen Amine mit bekannter Konzentration wurden gemäß Tabelle 21 (s.S.76) mit wechselnden Mengen von soviel carbonatfreier 1-normaler Kalilauge versetzt, dass 30 bis 70 % der vorgelegten Salze zu freien Basen umgesetzt waren. In den Mischungen erfolgte nach Temperieren auf $20^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ die Bestimmung des pH mittels Glaselektrode. Aus den gemessenen pH-Werten wurden dann nach Gleichung (XV) (s.S.52) die Dissoziationskonstanten errechnet.

2) Bestimmung der Dissoziationskonstanten in alkoholhaltigen Lösungen

Da die N-alkylierten γ -Phenylpropylamine in Wasser wenig löslich sind, erfolgte die Bestimmung ihrer Dissoziationskonstanten durch Extrapolation aus Messwerten, die in Lösungen mit steigendem Isopropanolzusatz ermittelt wurden.

Als Ausgangslösungen dienten dabei Stammlösungen von der in Tabelle 22 (s.S.78) angegebenen Zusammensetzung. Aus ihnen wurden unter Zusatz angemessener Mengen absoluten Isopropanols und Wasser Messlösungen bereitet, die 0.005 mol Base/l und 0.005 mol Hydrogenchlorid/l neben 3 bis 23 Vol% Alkohol enthielten.

Die Messlösungen wurden mit Ausnahme der Lösungen des γ -Phenylpropyl-butylamins direkt zur pH-Messung verwendet. Die erhaltenen pH_c -Werte wurden graphisch aufgetragen (vgl. Abb.9, S.80) und auf pH_0 bei der Alkoholkonzentration $c = 0$ extrapoliert. Aus den dabei ermittelten Werten wurden dann nach Gleichung (XV) die Dissoziationskonstanten der N-Alkyl- γ -Phenylpropylamine in Wasser berechnet.

Da sich in den Messlösungen des γ -Phenylpropyl-butylamins mit weniger als 25 % Alkohol ein Teil der in Freiheit

gesetzten Base als Oel abschied, musste hier neben dem pH auch noch der Gehalt an gelöstem freiem Amin bestimmt werden. Es geschah nach 24-stündigem Absitzen durch Titration eines aliquoten Anteils der von der ausgeschiedenen Base abgetrennten Lösung mit n/100-Salzsäure. Aus den so ermittelten Basenkonzentrationen $[BHOH]$, den Konzentrationen des Salzes $[BH^+]$ und den gemessenen pH_c -Werten (vgl. Tabelle 23, S.79) wurden dann nach Gleichung (XVI) (s.S.52) zunächst die zugehörigen scheinbaren Basenexponenten (pB_c) berechnet:

$$pB_c = \log \frac{[BHOH]}{[BH^+]} + pH_2O - pH_c .$$

Die so erhaltenen Werte wurden graphisch aufgetragen und auf die Alkoholkonzentration $c = 0$ extrapoliert (vgl. Abb.10, S.80). Der ermittelte Wert (pB_0) lieferte dann die Dissoziationskonstante (K_{B_0}) des γ -Phenylpropyl-butylamins in Wasser.

3) Die Abhängigkeit der Dissoziationskonstanten des Ephedrins von der Konzentration (Versuche zur Bestimmung der thermodynamischen Dissoziationskonstanten).

Die Bestimmung der Dissoziationskonstanten des Ephedrins in Abhängigkeit von der Konzentration erfolgte in Messlösungen, die durch stufenweises Verdünnen einer Stammlösung mit Leitfähigkeitswasser hergestellt wurden (vgl. Tabelle 24, S.81).

Die Stammlösung, die aus einer Ephedrinhydrogenchloridlösung durch Zusatz der halben äquivalenten Menge carbonatfreier Kalilauge bereitet war, enthielt neben 0.05 mol Base/l und 0.05 mol Hydrogenchlorid/l auch 0.05 g-ion K^+ /l und 0.1 g-ion Cl^- /l. Da sämtliche Ionen der Lösung die Ladungszahl $z = 1$ besitzen, ist die Ionenstärke (vgl. S.28)

$$J = \frac{1}{2} \sum_i c_i \cdot z_i^2 = \frac{1}{2} (c_{BH^+} + c_{K^+} + c_{Cl^-}) .$$

In den Messlösungen entspricht sie zahlenmäßig jeweils der Gesamtkonzentration des Ephedrins ($c = c_{BH^+} + c_{BHOH}$), da die Konzentration der Kaliumionen (c_{K^+}) hier immer gleich der Kon-

zentration des freien Ephedrins (c_{BHOH}) ist. Der Logarithmus der zu den verschiedenen Ionenstärken gehörigen Dissoziationskonstanten ergibt sich weiterhin aus den in diesen Lösungen gemessenen pH-Werten und für $\text{pH}_2\text{O} = 14.14$ bei 20°C nach Gleichung (XVI) (s.S.52)

$$\log K_B = \text{pH} - 14.14 ,$$

da $\log \frac{[\text{BHOH}]}{[\text{BH}^+]}$ bei den vorliegenden Versuchsbedingungen den Wert Null besitzt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 (s.S.81) zusammengestellt und in Abbildung 5 (s.S.28) graphisch aufgetragen.

IV. Bestimmung der Dissoziationskonstanten von Phenolalkyl- und Phenolalkanolaminen.

Da sich die Dissoziationsvorgänge bei den untersuchten Phenolbasen an der basischen Aminogruppe und an der sauren phenolischen OH-Gruppe überlagern, ist die Bestimmung der Dissoziationskonstanten aus den pH-Werten von Mischungen der Salze und Basen, wie im vorhergehenden Abschnitt bei den Phenylalkyl- und Phenylalkanolaminen, nicht exakt möglich. Wie F. A u e r b a c h und E. S m o l c z y k (19) an mehrbasigen organischen Säuren gezeigt haben, können diese Schwierigkeiten aber mit Hilfe der elektrometrischen Titration der Säuren überwunden werden. Die Konstanten lassen sich in relativ bequemer Weise berechnen, wenn man die zu zwei zweckmäßig ausgewählten Zusätzen an Titerlösung gehörigen pH-Werte und ausserdem den Verbrauch an Titerlösung bis zum Äquivalenzpunkt kennt. F. A u e r b a c h und E. S m o l c z y k haben zwar nur die für mehrbasige Säuren gültigen Gleichungen angegeben, doch lassen sich diese ohne Schwierigkeiten so umwandeln, dass sie auch für amphotere Elektrolyte angewendet werden können. Setzt man nämlich in der von A u e r b a c h und S m o l c z y k angegebenen Berechnungsgleichung für die Disso-

ziationskonstanten zweibasiger Säuren

$$\frac{2 V_x}{V_a} = \frac{K_1(K_2 + c_{H^+}) + K_1 \cdot K_2}{K_1(K_2 + c_{H^+}) + c_{H^+}^2} \quad (\text{XVII})$$

anstelle der ersten Dissoziationskonstanten (K_1) die zur Basenkonstanten des Phenolamins (K_B) korrespondierende Säurekonstante ($\frac{K_W}{K_B}$) im Sinne Brönsted's und für die zweite Dissoziationskonstante (K_2) die Konstante der phenolischen Gruppe (K_S), so erhält man die für die Phenolbasen gültige Gleichung

$$\frac{2 V_x}{V_a} = \frac{\frac{K_W}{K_B} \cdot (K_S + c_{H^+}) + \frac{K_W}{K_B} \cdot K_S}{\frac{K_W}{K_B} \cdot (K_S + c_{H^+}) + c_{H^+}^2} \quad (\text{XVIII})$$

Hierin bedeutet c_{H^+} die Wasserstoffionenkonzentration, die dem bei Zusatz von V_x ml Titerlösung sich einstellenden pH entspricht, während V_a das Volumen Titerlösung angibt, das zur vollständigen Umsetzung des jeweils vorgelegten Phenolaminhydrogenchlorids bzw. -sulfats notwendig ist. Die Dissoziationskonstanten K_B und K_S der Phenolbasen können mit Hilfe dieser Gleichung berechnet werden, wenn mindestens zwei Wertepaare (V_x , c_{H^+} bzw. $V_{x'}$, c_{H^+}'), aus verbrauchter Titerlösung und korrespondierender H-Ionenkonzentration bestehend, bekannt sind. Durch Einsetzen dieser Wertepaare in Gleichung (XVIII) ergibt sich ein System von zwei Gleichungen mit den beiden Unbekannten K_B und K_S , die folgende Lösungen haben:

$$K_B = \frac{\frac{V_a - V_x}{2} \cdot c_{H^+} + \frac{V_{x'} - \frac{V_a}{2}}{V_a - V_{x'}} \cdot c_{H^+}'}{\frac{V_x}{V_a - V_x} \cdot c_{H^+}^2 + \frac{V_{x'}}{V_a - V_{x'}} \cdot c_{H^+}'^2} \cdot K_W \quad (\text{XIX})$$

$$K_S = \frac{\frac{V_{x'} - \frac{V_a}{2}}{V_{x'}} \cdot c_{H^+} + \frac{\frac{V_a}{2} - V_x}{V_x} \cdot c_{H^+}}{\frac{V_a - V_{x'}}{V_{x'}} \cdot \frac{c_{H^+}}{c_{H^+}} - \frac{V_a - V_x}{V_x} \cdot \frac{c_{H^+}}{c_{H^+}}} \quad (XX)$$

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 25 (s.S.82) zusammengestellt.

Auch hier ließen sich die thermodynamischen Konstanten nicht genau ermitteln, da die Phenolbasen das gleiche Verhalten zeigen wie die Basen der Ephedringruppe (vgl. S.27) und gleichfalls keine Extrapolation von $\log K_B$ auf unendliche Verdünnung zulassen.

V. Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit

1) Durchführung der Leitfähigkeitsmessungen

Die Bestimmung der Leitfähigkeiten erfolgte bei $20^\circ \pm 0.1^\circ$ mit dem Leitfähigkeitsmesser Type LBR der Wissenschaftlich-Technischen Werkstätten Weilheim/Obb. unter Verwendung der Eintauchzelle Type LTA mit platiniierten Elektroden (Zellkonstante $K = 0.616 \text{ cm}^{-1}$). Als Lösungsmittel diente Leitfähigkeitswasser mit der spezifischen Leitfähigkeit $\kappa = 1.2$ bis $2 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Die aufgeführten Leitfähigkeitswerte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus drei Einzelmessungen.

2) Bestimmung der spezifischen Leitfähigkeiten von Lösungen der Base des Sympatols

Die spezifische Leitfähigkeit von Lösungen der Sympatolbase wurde im Konzentrationsbereich von $2 \cdot 10^{-2}$ bis $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 27 (s.S.85) aufgeführt.

3) Bestimmung der Ionenbeweglichkeiten des Sympatolkations und des Sympatolanions

a) Die Ionenbeweglichkeit des Sympatolkations

Die Bestimmung der Ionenbeweglichkeit des Sympatolkations erfolgte auf Grund des Gesetzes von der unabhängigen Wanderung der Ionen von F. Kohlrausch [1873] (20) durch Extrapolation der Äquivalentleitfähigkeiten von Sympatolhydrogenchloridlösungen auf unendliche Verdünnung. Die Leitfähigkeitsmessungen wurden an Lösungen mit Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-2}$ bis $4 \cdot 10^{-5}$ mol Sympatolhydrogenchlorid/l in der in Abschnitt 1 beschriebenen Weise durchgeführt. Die Messergebnisse sind in Tabelle 28 (s.S.86) aufgeführt. Die Extrapolation von λ_{γ} gegen $\sqrt{c}$ mit Hilfe der Ausgleichsrechnung ergab für die Äquivalentleitfähigkeit des Sympatolhydrogenchlorids bei unendlicher Verdünnung den Grenzwert

$$\lambda_{\infty} = 92.8 \pm 0.4 \Omega^{-1} \text{cm}^2.$$

Da $\lambda_{\infty} = l_{\text{Sy}^+} + l_{\text{Cl}^-}$ und weiterhin $l_{\text{Cl}^-} = 68.3 \Omega^{-1} \text{cm}^2$ ist, ergibt sich für die Ionenbeweglichkeit des Sympatolkations bei 20°C

$$l_{\text{Sy}^+} = 24.5 \pm 0.4 \Omega^{-1} \text{cm}^2.$$

Abbildung 8 (s.S.59), in der die Äquivalentleitfähigkeiten gegen die Quadratwurzeln der Konzentrationen graphisch aufgetragen sind, zeigt, dass die gemessenen Werte weitgehend der Debye-Hückel-Onsager'schen Grenzgleichung für die Äquivalentleitfähigkeit (21) folgen. Die Punkte schmiegen sich trotz merklicher Schwankungen im Bereich der niederen Konzentrationen unzweifelhaft der Kurve I, die mit Hilfe der Debye-Hückel-Onsager'schen Grenzgleichung

$$\lambda_{\gamma} = \lambda_{\infty} - (C \cdot \lambda_{\infty} + C') \sqrt{C} \quad (\text{XXI})$$

berechnet wurde und besonders der Kurve II, die der erweiterten Grenzgleichung (22)

$$\lambda_{\gamma} = \lambda_{\infty} - (C \cdot \lambda_{\infty} + C') \sqrt{C} + B \cdot C \quad (\text{XXII})$$

entspricht, eng an.

b) Die Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions

Die Bestimmung der Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions erfolgte durch Leitfähigkeitsmessungen an Kaliumsympatolat-lösungen im Konzentrationsbereich von 2 bis $6 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

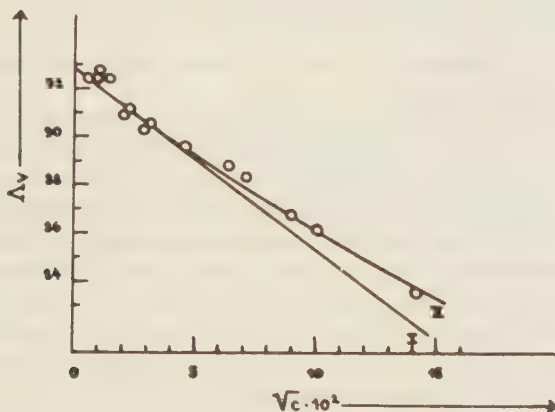


Abbildung 8: Die Äquivalentleitfähigkeiten von Sympatolhydrogenchloridlösungen in Abhängigkeit von der Konzentration.

Kurve I: Berechnet nach der Debye-Hückel-Onsager'schen Grenzgleichung (XXI)

$$\lambda_v = 92.8 - 74.6 \sqrt{c}$$

Kurve II: Berechnet nach der erweiterten Grenzgleichung (XXII)

$$\lambda_v = 92.8 - 74.6 \sqrt{c} + 75 \cdot c$$

Da das Kaliumsympatolat infolge der schwachen Azidität der phenolischen Gruppe in seinen Lösungen merklich hydrolysiert



Kalium- sympatolat	freies Sympatol
-----------------------	--------------------

sind an der Leitfähigkeit nicht nur Kaliumionen und Sympatolanionen sondern auch noch OH-Ionen beteiligt. In ver-

dünnten Lösungen kommen ausserdem noch Einflüsse hinzu, die von den Restionen des Leitfähigkeitswassers, insbesondere Bicarbonat- und Carbonationen, sowie auch schon von Sympatolkationen ausgehen. Es war daher nicht möglich, die Äquivalentleitfähigkeiten der Kaliumsympatolatlösungen einwandfrei zu berechnen und in der üblichen Weise auf unendliche Verdünnung zu extrapolieren.

Da aber in Lösungen mit mehr als zwei Ionenarten die spezifische Leitfähigkeit

$$\kappa = \frac{1}{1000} \sum_i c_i \cdot \nu_i |z_i| l_i \quad (\text{XXIII})$$

ist (23), erschien es trotzdem möglich, mit Hilfe dieser Gleichung die Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions größenordnungsmäßig abzuschätzen, wenn der Berechnung Konzentrationen über 10^{-3} mol/l zugrundegelegt wurden, bei denen zu erwarten war, dass die störenden Einflüsse noch nicht merklich in Erscheinung traten. Für die Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions ergibt sich demnach angenähert

$$l_{\text{Sy}^-} = \frac{1000 \kappa - c_{\text{K}^+} \cdot l_{\text{K}^+} - c_{\text{OH}^-} \cdot l_{\text{OH}^-}}{c_{\text{Sy}^-}} \quad (\text{XXIV})$$

Hierin bedeutet c_{K^+} die Konzentration der Kaliumionen, die zahlenmäßig der Konzentration c des Kaliumsympatolats entspricht und c_{OH^-} die OH-Ionenkonzentration, die sich aus dem pH der Lösung ergibt, während l_{K^+} und l_{OH^-} die zu diesen Konzentrationen gehörenden Ionenbeweglichkeiten sind, die mit Hilfe der Onsager'schen Grenzgleichung aus den Ionenbeweglichkeiten bei unendlicher Verdünnung berechnet wurden. Die Konzentration des Sympatolanions ergibt sich schließlich unter Berücksichtigung des pH der Lösung analog der Gleichung (h) (s.S.7):

$$c_{\text{Sy}^-} = \frac{c}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}$$

Tabelle 29 a und b (s.S.88-89), in der die gemessenen und berechneten Werte zusammengestellt sind, zeigt, dass die für die

Beweglichkeit des Sympatolanions erhaltenen Werte weitgehend denen des Sympatolkations im gleichen Konzentrationsbereich entsprechen. Für die vorgesehene Berechnung der spezifischen Leitfähigkeiten von Lösungen der Sympatolbase in Abhängigkeit von der Konzentration erschien es daher zweckmäßig und zulässig, die Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions näherungsweise gleich der des Kations zu setzen.

4) Berechnung der spezifischen Leitfähigkeit von Lösungen der Sympatolbase in Abhängigkeit von der Konzentration

Die Berechnung der spezifischen Leitfähigkeit von Lösungen der Sympatolbase verschiedener Konzentrationen erfolgte nach der allgemeinen Gleichung (XXIII)

$$\kappa = \frac{1}{1000} \sum_1^i c_i \cdot \gamma_i \cdot |z_i| \cdot l_i$$

aus den Ionenbeweglichkeiten und den zugehörigen Konzentrationen der Kationen und Anionen. Sie konnte aber nur näherungsweise durchgeführt werden, da neben den Sympatolkationen und -anionen auch noch die OH-Ionen und die die Eigenleitfähigkeit bedingenden Bestandteile des Leitfähigkeitswassers in merklichem Umfang an der Leitfähigkeit der Lösungen Anteil haben, insbesondere bei den niederen Konzentrationen.

Die Konzentration der Sympatolkationen und -anionen wurde unter Berücksichtigung des pH der Lösung jeweils aus der Konzentration der vorgelegten Base mit Hilfe der Gleichungen (g) und (h) (s.S.7) berechnet:

$$c_{\text{Sy}^+} = \frac{c}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W}$$

$$c_{\text{Sy}^-} = \frac{c}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}$$

Aus dem pH der Lösung ergab sich weiterhin die Konzentration der OH-Ionen, während für den der Eigenleitfähigkeit des Wassers entsprechenden Anteil angenommen wurde, dass er von Bicarbonationen veranlasst wird, die sich durch Umsetzung des Sympatols mit der Kohlensäure des Leitfähigkeitswassers bilden. Ihre Konzentration ergibt sich näherungsweise aus der Differenz der Konzentrationen der Kationen und der übrigen Anionen in den Lösungen:

$$c_{\text{HCO}_3^-} = c_{\text{Sy}^+} - c_{\text{Sy}^-} - c_{\text{OH}^-}.$$

Da schließlich γ_1 und z_1 in allen Fällen gleich 1 sind, ergibt sich für die Berechnung der spezifischen Leitfähigkeit der Sympatolbase die Formel

$$\kappa = \frac{1}{1000} (c_{\text{Sy}^+} \cdot l_{\text{Sy}^+} + c_{\text{Sy}^-} \cdot l_{\text{Sy}^-} + c_{\text{OH}^-} \cdot l_{\text{OH}^-} + c_{\text{HCO}_3^-} \cdot l_{\text{HCO}_3^-}).$$

Die Werte für die Ionenbeweglichkeiten l_{Sy^+} , l_{Sy^-} , l_{OH^-} und $l_{\text{HCO}_3^-}$ wurden jeweils für die Ionenkonzentrationen der betreffenden Lösung mittels der Onsager'schen Grenzgleichung aus den Ionenbeweglichkeiten bei unendlicher Verdünnung (l_∞) berechnet.

Die Werte für die Berechnungen und deren Ergebnisse sind in Tabelle 30 (s.S.90-91) wiedergegeben. Wie der Vergleich mit Tabelle 27 (s.S.85) zeigt, weisen die berechneten und gemessenen spezifischen Leitfähigkeiten befriedigende Übereinstimmung auf, vor allem, wenn man in Betracht zieht, dass für die Konzentration der Bicarbonationen und für die Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions nur Näherungswerte zur Verfügung standen und dass die Aktivität der Ionen aus methodischen Gründen (vgl. S.27) nicht berücksichtigt werden konnte.

D. ANHANG

Versuchsergebnisse

Tabelle 10: Verteilung von Phenylalkyl- und Phenylalkanol-
aminen zwischen Wasser und Äther.

Wässrige Phase: 2.5 mmol Salz + 40 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml Äther

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 5 Stunden

Berechnungsformel: Verteilungskoeffizient $K_V = \frac{c_{org}}{c_w}$

Verteilte Base	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht				Verteilungs- koeffizient K_v
	Organische Phase		Wässrige Phase		
	c_{org} mmol/50 ml		c_w mmol/50 ml		
	Einzel- werte	Mittel- wert	Einzel- werte	Mittel- wert	
Benzylamin	1.730 1.720	1.725	0.740 0.760	0.750	2.3
Benzylmethyl- amin	2.280 2.270	2.275	0.315 0.325	0.320	7.1
Benzyläthyl- amin	2.430 2.470	2.450	0.160 0.140	0.150	16.3
Benzylpropyl- amin	2.540 2.460	2.500	0.085 0.075	0.080	31.2
Benzedrin	2.350 2.320	2.335	0.185 0.205	0.195	12.0
γ -Phenylpropyl- methylamin	2.500 2.450	2.475	0.090 0.080	0.085	29.1
Pervitin	2.410 2.470	2.440	0.085 0.085	0.085	28.7
γ -Phenylpropyl- äthylamin	2.590 2.470	2.530	0.040 0.040	0.040	63.2
γ -Phenylpropyl- propylamin	2.560 2.640	2.600	0.020 0.020	0.020	130.0
γ -Phenylpropyl- butylamin	2.635 2.605	2.620	0.010 0.010	0.010	262.0
Nor-Ephedrin	0.905 0.885	0.900	1.570 1.630	1.600	0.56
Ephedrin	1.860 1.740	1.800	0.745 0.755	0.750	2.40

Tabelle 11: Verteilung von Phenylalkyl- und Phenylalkanol-
aminen zwischen Wasser und n-Butanol und zwischen
Wasser und Chloroform.

Wässrige Phase: 2.5 mmol Salz + 40 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml n-Butanol bzw. Chloroform

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

Berechnungsformel: Verteilungskoeffizient $K_v = \frac{c_{org}}{c_w}$

Verteilte Base	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht				Verteilungs- koeffizient K_v
	Organische Phase		Wässrige Phase		
	c_{org} mmol/50 ml		c_w mmol/50 ml		
	Einzel- werte	Mittel- wert	Einzel- werte	Mittel- wert	

System: Butanol/Wasser

Benzedrin	2.448	2.488	0.048	0.048	51.8
	2.528		0.048		
Pervitin	2.535	2.475	0.030	0.030	82.5
	2.415		0.030		
Nor-Ephedrin	2.250	2.230	0.260	0.270	8.26
	2.210		0.280		
Ephedrin	2.420	2.425	0.160	0.155	15.6
	2.430		0.150		

System: Chloroform/Wasser

Benzedrin	2.455	2.450	0.034	0.035	70.0
	2.445		0.036		
Pervitin	2.500	2.450	0.015	0.015	163.0
	2.400		0.015		
Nor-Ephedrin	1.555	1.550	0.920	0.925	1.68
	1.545		0.930		
Ephedrin	2.240	2.210	0.270	0.280	7.9
	2.180		0.290		

Tabelle 12: Verteilung von Monophenolalkyl- und Monophenolalkanolaminen zwischen Wasser und Äther

Wässrige Phase:

Phenolbasen 2.5 mmol Salz + 25 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Methylierte Phenolbasen 2.5 mmol Salz + 40 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml Äther

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

Berechnungsformel (vgl. S.8):

$$\text{Verteilungskoeffizient } K_v = \frac{c_{\text{org}}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_w} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}} \right)$$

Verteilte Phenolbase	GleichgewichtspH	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht		Verteilungsverhältnis $\frac{c_{\text{org}}}{c_w}$	Verteilungskoeffizient K_v
		Organische Phase $c_{\text{org}}^+)$ mmol/50 ml	Wässrige Phase $c_w^+)$ mmol/50 ml		
Tyramin	10.15	0.425	2.025	0.21	0.31
Veritol	10.30	1.025	1.530	0.67	0.96
Sympatol	9.65	0.060	2.425	0.025	0.04
Adrianol	9.72	0.080	2.450	0.032	0.05
Effortil	9.75	0.250	2.235	0.11	0.17
Suprifin	9.77	0.390	2.150	0.18	0.28
Vasculat	9.76	1.565	0.920	1.70	2.70
p-Methoxybenzylpropylamin	11.80	2.500	0.040	62.5	62.5
Sympatol-methyläther	11.85	1.030	1.470	0.70	0.70

^{+) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 3 Einzelbestimmungen.}

Tabelle 13: Verteilung von Monophenolalkyl- und Monophenolalkanol-
aminen zwischen Wasser und n-Butanol

Wässrige Phase:

Phenolbasen 2.5 mmol Salz + 25 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Methylierte Phenolbasen 2.5 mmol Salz + 40 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml n-Butanol

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

Berechnungsformel (vgl. S.8):

$$\text{Verteilungskoeffizient } K_v = \frac{c_{\text{org}}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}} \right)$$

Verteilte Phenolbase	Gleichgewichts-pH	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht		Verteilungsverhältnis $\frac{c_{\text{org}}}{c_w}$	Verteilungskoeffizient K_v
		Organische Phase $c_{\text{org}}^+)$ mmol/50 ml	Wässrige Phase $c_w^+)$ mmol/50 ml		
Tyramin	10.13	1.850	0.595	3.11	4.63
Veritol	10.18	2.190	0.390	5.62	8.10
Sympatol	9.63	1.200	1.340	0.91	1.43
Adrianol	9.70	1.445	1.100	1.31	2.04
Effortil	9.72	1.745	0.825	2.11	3.25
Suprifen	9.75	1.600	0.890	1.79	2.83
Vasculat	9.73	2.290	0.350	6.54	10.4
Sympatol-methyläther	11.58	2.340	0.260	9.00	9.0

⁺) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 3 Einzelbestimmungen.

Tabelle 14: Verteilung von Monophenolalkyl- und Monophenol-alkanolaminen zwischen Wasser und Chloroform

Wässrige Phase:

Phenolbasen 2.5 mmol Salz + 25 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Methylierte Phenolbasen 2.5 mmol Salz + 40 ml n/10-KOH + H₂O ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml Chloroform

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 5 Stunden

Berechnungsformel (vgl. S.8):

$$\text{Verteilungskoeffizient } K_v = \frac{c_{\text{org}}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_w} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}\right)$$

Verteilte Phenolbase	Gleichgewichts-pH	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht		Verteilungsverhältnis $\frac{c_{\text{org}}}{c_w}$	Verteilungskoeffizient K_v
		Organische Phase $c_{\text{org}}^+)$ mmol/50 ml	Wässrige Phase $c_w^+)$ mmol/50 ml		
Tyramin	10.12	0.110	2.475	0.04	0.06
Veritol	10.25	0.725	1.725	0.42	0.60
Sympatol	9.64	0.025	2.500	0.01 ⁺⁺⁾	0.02 ⁺⁺⁾
Adrianol	9.75	0.060	2.420	0.025	0.04
Effortil	9.73	0.100	2.440	0.04	0.06
Suprifen	9.78	0.050	2.450	0.02	0.03
Vasculat	9.72	0.400	2.080	0.19	0.30
Sympatolmethyl-äther	11.65	1.850	0.600	3.08	3.1

⁺) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 3 Einzelbestimmungen.

⁺⁺⁾ Wegen des geringen Säureverbrauchs bei der Titration lassen sich diese Werte nicht genau angeben.

Tabelle 15: Verteilung von Diphenolalkanolaminen zwischen Wasser und Äther, Wasser und Chloroform und Wasser und n-Butanol

Wässrige Phase: 1.25 mmol Salz + 5 ml n/4-KOH + H₂O ad 50 ml⁺⁾

Organische Phase: 50 ml Äther bzw. Chloroform bzw. n-Butanol

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 5 Stunden

Verteilte Diphenol- base	Gleich- gewichts- pH	Konzentration im Verteilungs- gleichgewicht		Verteilungs- verhältnis $\frac{c_{org}}{c_w}$
		Organische Phase c_{org} mmol/50 ml	Wässrige Phase c_w mmol/50 ml	

System: Äther/Wasser

Nor-Adrenalin	9.15	0.010	0.500	0.02 ⁺⁺⁾
Adrenalin	9.17	-	0.150	<0.02 ⁺⁺⁾
Corbasil	9.20	-	0.140	<0.02 ⁺⁺⁾
Aludrin	9.50	0.050	1.220	0.04

System: Chloroform/Wasser

Nor-Adrenalin	9.16	-	0.450	<0.02 ⁺⁺⁾
Adrenalin	9.15	-	0.140	<0.02 ⁺⁺⁾
Corbasil	9.18	-	0.120	<0.02 ⁺⁺⁾
Aludrin	9.52	0.020	1.250	<0.02 ⁺⁺⁾

System: n-Butanol/Wasser

Nor-Adrenalin	9.10	0.300	0.550	0.54
Adrenalin	9.12	0.060	0.120	0.50
Corbasil	9.08	0.065	0.135	0.48
Aludrin	9.45	0.465	0.770	0.60

⁺⁾ Bei Nor-Adrenalin, Adrenalin und Corbasil schieden sich die schwer wasserlöslichen Phenolbasen während des Schüttelns teilweise ab; sie wurden bei der Trennung der Phasen durch Filtration entfernt; bei der Berechnung des Verteilungsverhältnisses wurden nur die in Lösung verbliebenen Mengen berücksichtigt.

⁺⁺⁾ Wegen der niederen Konzentrationen an gelöster Phenolbase und des geringen Säureverbrauchs bei der Titration lassen sich diese Werte nicht genau angeben.

Tabelle 16: Verteilung von Ephedrin in Abhängigkeit von der Konzentration

Wässrige Phase: 50 ml Ephedrinlösung von der in Spalte 1 angegebenen Konzentration
 Organische Phase: 50 ml Äther
 Temperatur: 20°C
 Schütteldauer: 30 Minuten
 Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden
 Berechnungsformel (vgl. S.6):

$$\text{Verteilungskoeffizient } K_v = \frac{c_{\text{org}}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{K_B \cdot c_{H^+}}{K_w}\right)$$

$$K_B = 4.26 \cdot 10^{-5} \quad K_w = 7.24 \cdot 10^{-15}$$

Ausgangskonzentration an Ephedrin in der wässrigen Phase $c \cdot 10^2$ mol/l	GleichgewichtspH	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht		Verteilungsverhältnis $\frac{c_{\text{org}}}{c_w}$	Verteilungskoeffizient K_v
		Organische Phase $c_{\text{org}}^{+)$ mmol/50 ml	Wässrige Phase $c_w^{+)$ mmol/50 ml		
16	10.60	5.550	2.600	2.13	2.45
8	10.35	2.740	1.365	2.00	2.52
4	10.13	1.315	0.700	1.87	2.68
2	9.86	0.630	0.365	1.72	3.11
1	9.60	0.270	0.200	1.35	3.34

⁺) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 3 Einzelbestimmungen.

Tabelle 17 a und b: Verteilung von Ephedrin in Abhängigkeit vom pH mit und ohne Pufferlösung

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

Berechnungsformel (vgl. S.6):

$$\text{Verteilungskoeffizient } K_V = \frac{c_{\text{org}}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{K_B \cdot c_{H^+}}{K_W}\right)$$

$$K_B = 4.26 \cdot 10^{-5}$$

$$K_W = 7.24 \cdot 10^{-15}$$

a) Verteilung ohne Pufferlösung

Wässrige Phase: 2.5 mmol Ephedrinhydrogenchlorid + n/10-KOH
(siehe Spalte 1) + Wasser ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml Äther

KOH n/10 ml	Gleich- gewichts- pH	Konzentration im Verteilungs- gleichgewicht		Vertei- lungsver- hältnis	Verteilungs- koeffi- zient
		Organische Phase	Wässrige Phase		
		$c_{\text{org}}^{+})$ mmol/50 ml	$c_w^{+})$ mmol/50 ml	$\frac{c_{\text{org}}}{c_w}$	K_V
5.0	8.62	0.355	2.135	0.16	2.42
10.0	9.04	0.725	1.750	0.41	2.60
15.0	9.37	1.100	1.475	0.74	2.59
20.0	9.82	1.430	1.100	1.30	2.46
25.0	11.00	1.750	0.860	2.03	2.15
30.0	12.10	1.765	0.800	2.20	2.20
40.0	12.64	1.780	0.760	2.34	2.34

⁺) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 3 Einzelbestimmungen.

Fortsetzung von Tabelle 17 a und b

b) Verteilung mit Pufferlösung

Wässrige Phase: 1.25 mmol Ephedrinhydrogenchlorid + 10 ml
m/5-KH₂PO₄-Lösung + m/5-K₂CO₃-Lösung (siehe
Spalte 1) + Wasser ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml Äther

K ₂ CO ₃ m/5 ml	Gleich- gewichts- pH	Konzentration im Verteilungs- gleichgewicht		Vertei- lungsver- hältnis	Vertei- lungs- koeffi- zient
		Organische Phase	Wässrige Phase		
		c _{org} ⁺⁾ mmol/50 ml	c _w ⁺⁾ mmol/50 ml	$\frac{c_{org}}{c_w}$	K _v
15.0	8.73	0.150	1.125	0.133	1.59
25.0	9.30	0.355	0.900	0.394	1.55
35.0	9.83	0.625	0.700	0.893	1.67

⁺⁾ Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwer-
ten aus 3 Einzelbestimmungen.

Tabelle 18: Verteilung von Ephedrin in Abhängigkeit von der Pufferkonzentration

Wässrige Phase: Je 5 ml einer m/4-Ephedrinlösung wurden mit den in Spalte 1 angegebenen Mengen einer Pufferlösung versetzt, die 0.04 mol prim. Kaliumphosphat/l und 0.16 mol Pottasche/l enthielt und mit Wasser auf 50 ml verdünnt.

Organische Phase: 50 ml Äther

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

Berechnungsformel (vgl. S.6):

$$\text{Verteilungskoeffizient } K_v = \frac{c_{org}}{c_w} \cdot \left(1 + \frac{K_B \cdot c_{H^+}}{K_W}\right)$$

$$K_B = 4.26 \cdot 10^{-5}$$

$$K_W = 7.24 \cdot 10^{-15}$$

Puffer- lösung ml	Gleich- gewichts- pH	Konzentration im Verteilungs- gleichgewicht		Verteilungs- ver- hältnis $\frac{c_{org}}{c_w}$	Verteilungs- koeffi- zient K_v
		Organische Phase $c_{org}^{+})$ mmol/50 ml	Wässrige Phase $c_w^{+})$ mmol/50 ml		
10.0	10.50	0.73	0.55	1.32	1.56
20.0	10.48	0.73	0.55	1.32	1.58
30.0	10.46	0.73	0.55	1.32	1.59
40.0	10.45	0.73	0.55	1.32	1.59

^{+) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 2 Einzelbestimmungen.}

Tabelle 19: Verteilung von Ephedrin bei Zusätzen von Kochsalz

Wässrige Phase: 2.5 mmol Ephedrinhydrogenchlorid + 35 ml
n/10-KOH + NaCl (siehe Spalte 1) + Was-
ser ad 50 ml

Organische Phase: 50 ml Äther

Temperatur: 20°C

Schütteldauer: 30 Minuten

Absetzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

Berechnungsformel: Verteilungskoeffizient $K_v = \frac{c_{org}}{c_w}$.

Zusatz von NaCl g/50 ml	Konzentration im Verteilungsgleichgewicht				Verteilungs- koeffizient K_v
	Organische Phase		Wässrige Phase		
	c_{org} mmol/50 ml		c_w mmol/50 ml		
	Einzel- werte	Mittel- wert	Einzel- werte	Mittel- wert	
1.0	1.860	1.855	0.635	0.640	2.90
	1.850		0.645		
2.0	1.980	1.970	0.520	0.525	3.75
	1.960		0.530		
3.0	2.075	2.065	0.430	0.435	4.75
	2.055		0.440		
4.0	2.190	2.175	0.360	0.365	5.95
	2.160		0.370		
5.0	2.230	2.210	0.300	0.305	7.25
	2.190		0.310		

Tabelle 20: Verteilung von Vasculat in Abhängigkeit vom pH

Wässerige Phase: 2.5 mmol Vasculat + n/10-KOH (siehe Spalte 1) + Wasser ad 50 ml
 Organische Phase: 50 ml Äther
 Temperatur: 20°C
 Schütteldauer: 30 Minuten
 Absitzzeit zur Trennung der Phasen: 3 Stunden

KOH n/10 ml	Gleich- gewichts- pH	Konzentration im Verteilungs- gleichgewicht		Verteilungs- verhältnis $\frac{c_{org}}{c_w}$
		Organische Phase $c_{org}^{+})$ mmol/50 ml	Wässerige Phase $c_w^{+})$ mmol/50 ml	
5.0	8.30	0.62	1.88	0.33
10.0	9.05	1.25	1.25	1.00
20.0	9.48	1.52	1.00	1.52
25.0	9.82	1.58	0.93	1.70
40.0	10.58	1.22	1.28	0.95
45.0	11.06	0.80	1.74	0.46

^{+) Die angegebenen Werte entsprechen jeweils den Mittelwerten aus 2 Einzelbestimmungen.}

Tabelle 21: Bestimmung von Dissoziationskonstanten in wässrigen Lösungen

Versuchsordnung: Je 40 ml einer 0.025-molaren Lösung des betreffenden Aminsalzes[†]) (entsprechend 1 mval Gesamtbase) wurden mit 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 und 0.7 ml carbonatfreier n/1-KOH versetzt. Nach Temperieren auf $20^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ erfolgte die pH-Messung.

Messgerät: Glaselektrode (pH-Meter von L. P u s l).

Berechnungsformel (vgl. S.52):
$$K_B = \frac{[BH^+] \cdot [K_W]}{[BHOH] \cdot c_{H^+}}$$

($K_W = 7.24 \cdot 10^{-15}$ bei $20^{\circ}C$)

Base	pH	$c_{H^+} \cdot 10^{10}$	Freie Base BHOH mval	Geb. Base BH ⁺ mval	Dissoziations- Konstante $K_B \cdot 10^5$	
					Einzel- werte	Mittelwert
Benzylamin	9.34	4.57	0.3	0.7	3.70	3.66 ± 0.01
	9.53	2.95	0.4	0.6	3.68	
	9.70	2.00	0.5	0.5	3.62	
	9.88	1.32	0.6	0.4	3.66	
	10.07	0.851	0.7	0.3	3.64	
Benzylmethyl- amin	9.40	3.98	0.3	0.7	4.26	4.15 ± 0.04
	9.58	2.63	0.4	0.6	4.13	
	9.75	1.78	0.5	0.5	4.07	
	9.94	1.15	0.6	0.4	4.20	
	10.12	0.759	0.7	0.3	4.08	
Benzyläthyl- amin	9.60	2.51	0.3	0.7	6.73	6.73 ± 0.08
	9.80	1.58	0.4	0.6	6.88	
	9.98	1.047	0.5	0.5	6.91	
	10.14	0.724	0.6	0.4	6.68	
	10.32	0.479	0.7	0.3	6.48	
Benzylpropyl- amin	9.57	2.69	0.3	0.7	6.27	6.33 ± 0.07
	9.75	1.78	0.4	0.6	6.10	
	9.95	1.12	0.5	0.5	6.46	
	10.12	0.759	0.6	0.4	6.37	
	10.32	0.479	0.7	0.3	6.48	

[†]) Es wurden durchwegs Hydrogenchloride verwendet, nur Benzedrin lag in Form des schwefelsauren Salzes vor.

Fortsetzung von Tabelle 21.

Base	pH	$c_{H^+} \cdot 10^{10}$	Freie	Geb.	Dissoziations-	
			Base	Base	konstante	
			BHOH	BH ⁺	$K_B \cdot 10^5$	
			mval	mval	Einzel-	Mittelwert
					werte	
Benzedrin	9.73	1.86	0.3	0.7	9.08	
	9.92	1.20	0.4	0.6	9.05	
	10.11	0.776	0.5	0.5	9.33	9.19 ± 0.05
	10.28	0.525	0.6	0.4	9.24	
	10.47	0.339	0.7	0.3	9.16	
Pervitin	9.91	1.23	0.3	0.7	13.7	
	10.11	0.776	0.4	0.6	14.0	
	10.25	0.562	0.5	0.5	12.9	12.9 ± 0.02
	10.40	0.398	0.6	0.4	12.1	
	10.59	0.257	0.7	0.3	12.0	
Nor-Ephedrin	8.86	13.80	0.3	0.7	1.22	
	9.05	8.91	0.4	0.6	1.21	
	9.21	6.17	0.5	0.5	1.17	1.17 ± 0.02
	9.37	4.27	0.6	0.4	1.13	
	9.57	2.69	0.7	0.3	1.15	
Ephedrin	9.40	3.98	0.3	0.7	4.24	
	9.58	2.63	0.4	0.6	4.13	
	9.78	1.66	0.5	0.5	4.36	4.26 ± 0.04
	9.95	1.12	0.6	0.4	4.32	
	10.14	0.724	0.7	0.3	4.28	
Sympatolmethyl- äther	9.28	5.25	0.3	0.7	3.23	
	9.43	3.72	0.4	0.6	2.91	
	9.62	2.40	0.5	0.5	3.02	3.10 ± 0.05
	9.80	1.58	0.6	0.4	3.06	
	10.00	1.00	0.7	0.3	3.10	

Tabelle 22: Bestimmung von Dissoziationskonstanten in alkoholhaltigen Lösungen (vgl. Abb.9, S.80)

Stammlösungen: Je 20 mmol der Hydrogenchloride der aufgeführten Basen wurden in etwa 15 ml Wasser gelöst, mit 10 ml carbonatfreier n/1-KOH und 60 ml absoluten Isopropanols versetzt und mit Wasser auf 100 ml verdünnt. Die Stammlösungen enthielten somit je 0.1 mol Base/l und 0.1 mol Hydrogenchlorid/l.

Messlösungen: Je 5 ml Stammlösung wurden mit der in Spalte 2 angegebenen Menge absoluten Isopropanols versetzt und mit Wasser auf 100 ml verdünnt. In diesen Messlösungen erfolgte nach Temperieren auf $20^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ die pH-Messung.

Messgerät: Glaselektrode (pH-Meter von L. P u s l).

Berechnungsformel (vgl. S.52):

$$\text{Dissoziationskonstante in Wasser } K_{B_0} = \frac{[BH^+] \cdot K_W}{[BHOH] \cdot c_{H^+}_0}$$

$$\left(\frac{[BH^+]}{[BHOH]} = 1 \right)$$

$$(K_W = 7.24 \cdot 10^{-15} \text{ bei } 20^{\circ}\text{C})$$

Base	Alkoholzusatz zur Messlösung ml/100 ml	Alkoholgehalt der Messlösung Vol.-%	pH _C	pH ₀ extra poliert	Dissoziationskonstante $K_{B_0} \cdot 10^4$
γ-Phenylpropylmethylamin	0	3	10.55	10.57	2.69
	5	8	10.52		
	10	13	10.47		
	15	18	10.42		
	20	23	10.35		
γ-Phenylpropyläthylamin	0	3	10.68	10.70	3.63
	5	8	10.65		
	10	13	10.61		
	15	18	10.55		
	20	23	10.49		
γ-Phenylpropylpropylamin	0	3	10.67	10.69	3.55
	5	8	10.64		
	10	13	10.59		
	15	18	10.52		
	20	23	10.42		

Tabelle 23: Bestimmung der Dissoziationskonstanten des γ -Phenylpropyl-butylamins (vgl. Abb.10, S.80)

Stammlösung: 20 mmol γ -Phenylpropyl-butylaminhydrogenschlorid wurden in etwa 15 ml Wasser gelöst, mit 10 ml carbonatfreier n/1-KOH und 60 ml absoluten Isopropanols versetzt und mit Wasser auf 100 ml verdünnt. Die Stammlösung enthielt somit 0.1 mol Base/l und 0.1 mol Hydrogenschlorid/l.

Messlösungen: Je 5 ml Stammlösung wurden mit der in Spalte 1 angegebenen Menge absoluten Isopropanols versetzt und mit Wasser auf 100 ml verdünnt. Nach 24-stündigem Absitzen im Thermostaten bei 20°C filtrierte man von der ausgeschiedenen Base ab und bestimmte im Filtrat bei 20°C das pH_C . In 10 ml des Filtrats wurde weiterhin durch Titration mit n/100-Salzsäure die in Lösung verbliebene freie Base ermittelt.

Messgerät: Glaselektrode (pH-Meter von I. P u s l).

Berechnungswerte:

Freie Base $BHOH = V \text{ mval/l}$

Scheinbarer Basenexponent $pB_C = \log \frac{[BHOH]}{[BH^+]} + pH_2O - pH_C \quad (\text{vgl. S.52})$

Wasserexponent $pH_2O = 14.14 \text{ bei } 20^\circ C$

Alkoholzusatz zur Messlösung ml/100 ml	Alkoholgehalt der Messlösung Vol.%	Verbrauch n/100-HCl V ml/10 ml	Freie Base BHOH mval/l	Geb. Base BH ⁺ mval/l	pH_C	Scheinbarer Basenexponent pB_C
0	3	2.5	2.5	5.0	10.39	3.45
5	8	2.6	2.6	5.0	10.38	3.48
10	13	2.7	2.7	5.0	10.35	3.52
15	18	2.8	2.8	5.0	10.32	3.57
20	23	3.5	3.5	5.0	10.28	3.71

Basenexponent extrapoliert $pB_C = 3.44$

Dissoziationskonstante $K_{B_O} = 3.63 \cdot 10^{-4}$

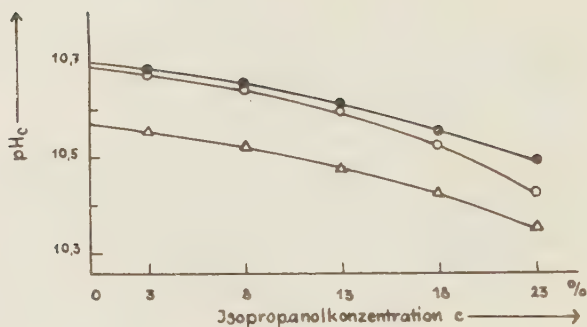


Abbildung 9: Bestimmung der Dissoziationskonstanten von γ -Phenylpropylaminen (Extrapolation der pH_c -Werte auf die Alkoholkonzentration $c = 0$; vgl. Tab. 22, S. 78).

γ -Phenylpropyl-methylamin $\Delta-\Delta-$
 γ -Phenylpropyl-äthylamin $\bullet-\bullet-$
 γ -Phenylpropyl-propylamin $\circ-\circ-$

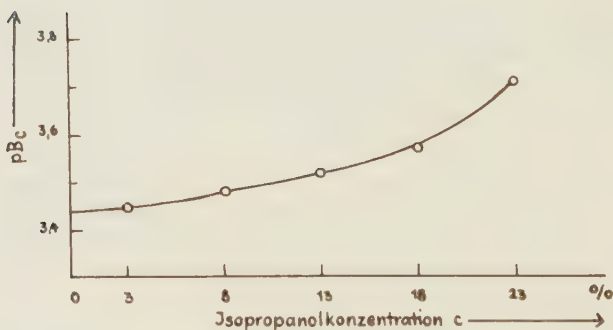


Abbildung 10: Bestimmung der Dissoziationskonstanten des γ -Phenylpropyl-butylamins (Extrapolation der scheinbaren Basenexponenten pB_c auf die Alkoholkonzentration $c = 0$; vgl. Tab. 23, S. 79).

Tabelle 24: Abhängigkeit der Dissoziationskonstanten des Ephedrins von der Konzentration (Versuche zur Bestimmung der thermodynamischen Dissoziationskonstanten).

Stammlösung: 20 mmol Ephedrinhydrogenchlorid wurden in etwa 100 ml Leitfähigkeitswasser gelöst, mit 10 ml (= halbe äquivalente Menge) carbonatfreier n/1-KOH versetzt und mit Leitfähigkeitswasser auf 200 ml verdünnt. Die Stammlösung enthielt somit 0.05 mol Base pro Liter und 0.05 mol Hydrogenchlorid/l.

Messlösungen: Aus der Stammlösung wurden durch stufenweises Verdünnen mit Leitfähigkeitswasser Messlösungen von den in Spalte 1 angegebenen Ephedrskonzentrationen hergestellt. In diesen Lösungen erfolgte nach Temperieren auf $20^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ die Bestimmung des pH.

Messgerät: Glaselektrode (pH-Meter von L. P u s l).

Berechnungswerte (vgl. S.54/55):

$$\sqrt{J} = \sqrt{c}$$

$$\log K_B = \text{pH} - 14.14$$

Ephedrin- konzentration $c \cdot 10^2$ mol/l	$\sqrt{J}$	pH	$\log K_B$	$\log K_B + 5$
5.00	0.2236	9.78	- 4.36	0.64
2.00	0.1414	9.75	- 4.39	0.61
1.00	0.1000	9.72	- 4.42	0.58
0.50	0.0707	9.68	- 4.46	0.54
0.20	0.0447	9.60	- 4.54	0.46
0.10	0.0316	9.51	- 4.63	0.37
0.05	0.0224	9.31	- 4.83	0.17
0.02	0.0141	8.93	- 5.21	- 0.21

Tabelle 25: Bestimmung der Dissoziationskonstanten von Phenol-alkyl- und Phenolalkanolaminen

Vorgelegte Verbindung: Je 1.25 mmol Salz der Phenolbasen (M) wurden in 50 ml Wasser gelöst.

Titerlösung: Carbonatfreie n/10-Kalilauge (N = 0.100)
Verbrauch an Titerlösung bis zur vollständigen Umsetzung:

$$V_a = \frac{2 \text{ M}}{N} \text{ ml n/10-KOH}$$

Messgerät: Glaselektrode (pH-Meter von L. P u s l)

Messtemperatur: $20^\circ \pm 0.5^\circ$

Berechnungsformeln (vgl. S 56/57)

$$K_B = \frac{\frac{\frac{V_a}{2} - V_x}{V_a - V_x} \cdot c_{H^+} + \frac{V_{x'} - \frac{V_a}{2}}{V_a - V_{x'}} \cdot c_{H^+}}{\frac{V_x}{V_a - V_x} \cdot c_{H^+}^2 - \frac{V_{x'}}{V_a - V_{x'}} \cdot c_{H^+}^2} \cdot K_w$$

$$K_S = \frac{\frac{V_{x'} - \frac{V_a}{2}}{V_{x'}} \cdot c_{H^+} + \frac{\frac{V_a}{2} - V_x}{V_x} \cdot c_{H^+}}{\frac{V_a - V_{x'}}{V_{x'}} \cdot \frac{c_{H^+}}{c_{H^+}} - \frac{V_a - V_x}{V_x} \cdot \frac{c_{H^+}}{c_{H^+}}}$$

Phenolbase	Verbrauch n/10- KOH		pH	pH'	Dissoziationskonstanten			
	V _x ml	V _{x'} ml			K _B · 10 ⁵		K _S · 10 ¹¹	
					Einzel- werte	Mittel- wert	Einzel- werte	Mittel- wert
Tyramin	5.00	15.00	9.31	10.41	2.40		1.73	
	6.25	17.50	9.48	10.67	2.29		1.80	
	7.50	18.75	9.61	10.81	2.45	2.46±0.08	1.63	1.78±0.
	10.00	20.00	9.88	10.93	2.69		1.95	
Veritol	5.00	15.00	9.38	10.55	2.75		1.16	
	6.25	17.50	9.56	10.82	2.75		1.24	
	7.50	18.75	9.72	10.98	3.09	2.88±0.08	1.09	1.18±0.
	10.00	20.00	9.98	11.12	2.95		1.23	

Fortsetzung von Tabelle 25.

Phenolbase	Verbrauch n/10 - KOH		pH	pH'	Dissoziationskonstanten			
	V _x ml	V _x , ml			K _B · 10 ⁵		K _S · 10 ¹¹	
					Einzel- werte	Mittel- wert	Einzel- werte	Mittel- wert
Sympatol	5.00	15.00	8.88	9.88	0.933		6.68	
	6.25	17.50	9.06	10.13	0.891		6.74	
	7.50	18.75	9.18	10.27	0.977	0.94±0.018	5.74	6.53±0.27
	10.00	20.00	9.41	10.39	0.955		6.98	
Adrianol	5.00	15.00	8.97	9.97	1.17		5.45	
	6.25	17.50	9.11	10.21	0.955		5.50	
	7.50	18.75	9.22	10.35	1.05	1.08±0.05	4.75	5.23±0.17
	10.00	20.00	9.50	10.51	1.15		5.23	
Effortil	5.00	15.00	8.95	10.00	1.07		4.75	
	6.25	17.50	9.12	10.23	1.02		5.20	
	7.50	18.75	9.27	10.38	1.12	1.08±0.02	4.45	4.87±0.17
	10.00	20.00	9.50	10.52	1.12		5.10	
Suprifen	5.00	15.00	9.02	10.03	1.29		4.64	
	6.25	17.50	9.17	10.27	1.15		4.78	
	7.50	18.75	9.30	10.39	1.44	1.30±0.06	4.35	4.63±0.10
	10.00	20.00	9.54	10.52	1.32		4.74	
Vasculat	5.00	15.00	9.03	10.02	1.32		4.88	
	6.25	17.50	9.14	10.23	1.07		5.28	
	7.50	18.75	9.32	10.38	1.38	1.26±0.06	4.49	4.98±0.19
	10.00	20.00	9.53	10.51	1.26		5.29	

Tabelle 26: Berechnung der Dissoziation der Phenolbasen am Isoelektrischen Punkt bei 20°C und einer Konzentration an Phenolbase von 0.025 mol/l.

Berechnungswerte:

Isoelektrischer Punkt (IEP) $pH_1 = \frac{1}{2} (pk_W - pk_B + pk_S)$
(vgl. S.8)

$$K_W = 7.24 \cdot 10^{-15} \text{ bei } 20^\circ$$

$$\log c_{H^+} = - pH_1$$

Berechnungsformeln (vgl. Ableitungen (a) bis (h), S.7):

Undissoziierter Anteil $\frac{c_U}{c} = \frac{1}{1 + \frac{c_{H^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{H^+}}}$

Kationen-Anteil $\frac{c_K}{c} = \frac{c_U}{c} \cdot \frac{K_B \cdot c_{H^+}}{K_W}$

Anionen-Anteil $\frac{c_A}{c} = \frac{c_U}{c} \cdot \frac{K_S}{c_{H^+}}$

Phenolbase	IEP pH_1	Dissoziations- konstanten		Undiss. Anteil $\frac{c_U}{c} \cdot 100$ %	Dissoziierte Anteile	
		$K_B \cdot 10^5$	$K_S \cdot 10^{11}$		$\frac{c_K}{c} \cdot 100$ %	$\frac{c_A}{c} \cdot 100$ %
Tyramin	10.14 ₀	2.46	1.78	67.0	16.5	16.5
Veritol	10.26 ₅	2.88	1.18	69.8	15.1	15.1
Sympatol	9.65 ₀	0.94	6.53	63.2	18.4	18.4
Adrianol	9.72 ₅	1.08	5.23	64.2	17.9	17.9
Effortil	9.74 ₀	1.08	4.87	65.0	17.5	17.5
Suprifen	9.79 ₀	1.30	4.63	63.4	18.3	18.3
Vasculat	9.77 ₀	1.26	4.98	62.8	18.6	18.6

Tabelle 27: Die spezifischen Leitfähigkeiten von Lösungen der Sympatolbase in Abhängigkeit von der Konzentration bei 20°C.

Zellkonstante $K = 0.616 \text{ cm}^{-1}$

Spezifische Leitfähigkeit $\kappa = L_{\text{gemessen}} \cdot K \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$

Konzentration an Sympatolbase $c \cdot 10^3 \text{ mol/l}$	pH	Gemessene Leitfähigkeit $L_{\text{gem}} \cdot 10^5$	Spezifische Leitfähigkeit $\kappa \cdot 10^5$
20.0	9.65	25.30	15.58
10.0	9.64	14.10	8.68
5.0	9.63	8.20	5.05
2.0	9.57	4.23	2.60
1.0	9.52	2.70	1.66
0.5	9.43	1.83	1.13
0.2	9.08	1.20	0.739
0.1	8.57	0.85	0.524

Tabelle 28: Die Äquivalentleitfähigkeiten von Sympatolhydrogenchloridlösungen in Abhängigkeit von der Konzentration bei 20°C.

Konzentration an Sympatol·HCl	c mol/l
Eigenleitfähigkeit des Wassers	$L_{H_2O} = 2 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1}$
Zellkonstante	$K = 0.616 \text{ cm}^{-1}$
Korrigierte Leitfähigkeit	$L_{\text{korrr}} = L_{\text{gem}} - L_{H_2O} \Omega^{-1}$
Spezifische Leitfähigkeit	$\kappa = L_{\text{korrr}} \cdot K \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$
Äquivalentleitfähigkeit	$\lambda_{\gamma} = \frac{\kappa \cdot 1000}{c} \Omega^{-1} \text{cm}^2$

$c \cdot 10^4$	$L_{\text{gem}} \cdot 10^4$	$L_{\text{korrr}} \cdot 10^4$	$\kappa \cdot 10^4$	λ_{γ}	$\sqrt{c} \cdot 10^2$
200.0	27.19	27.17	16.73	83.65	14.14
100.0	14.00	13.98	8.61	86.10	10.00
80.0	11.29	11.27	6.942	86.77	8.94
50.0	7.19	7.17	4.4167	88.33	7.07
40.0	5.79	5.77	3.5540	88.85	6.33
20.0	2.93	2.91	1.7925	89.62	4.47
10.0	1.49	1.47	0.9055	90.55	3.16
8.0	1.19	1.17	0.7226	90.33	2.83
5.0	0.760	0.740	0.4558	91.16	2.24
4.0	0.610	0.590	0.3634 ₄	90.86	2.00
2.0	0.320	0.300	0.1848 ₀	92.40	1.41
1.0	0.1705	0.1505	0.0927 ₀	92.70	1.00
0.8	0.1400	0.1200	0.0739 ₂	92.40	0.89
0.4	0.0800	0.0600	0.0369 ₆	92.40	0.63

zu Tabelle 28

Extrapolation der Äquivalentleitfähigkeit auf unendliche Verdünnung durch Ausgleichsrechnung:

Zwischenwerte

$$\begin{array}{lll} g\sqrt{c} & = 0.65122 & g\lambda_{\gamma} = 1256.12 & g\lambda_{\gamma}\sqrt{c} = 56.99 \\ g c & = 0.05212 & g\lambda_{\gamma}^2 = 112798.89 & g\lambda_{\gamma} \cdot g\sqrt{c} = 818.01 \\ (g\sqrt{c})^2 & = 0.42409 & (g\lambda_{\gamma})^2 = 1577836.40 & n = 14 \end{array}$$

Ausgleichsrechnung (24)

$$\lambda_{\infty} = \frac{g\sqrt{c} \cdot g\lambda_{\gamma}\sqrt{c} - g c \cdot g\lambda_{\gamma}}{(g\sqrt{c})^2 - n \cdot g c} = \frac{0.65122 \cdot 56.99 - 0.05212 \cdot 1256.12}{0.42409 - 14 \cdot 0.05212}$$

$$\lambda_{\infty} = 92.8$$

Standardabweichung (25)

$$s\lambda_{\infty} = \sqrt{\frac{1}{n-2} \left[g\lambda_{\gamma}^2 - \frac{(g\lambda_{\gamma})^2}{n} - \frac{(g\lambda_{\gamma}\sqrt{c} - \frac{1}{n} \cdot g\lambda_{\gamma} \cdot g\sqrt{c})^2}{g c - \frac{1}{n} \cdot (g\sqrt{c})^2} \right]}$$

$$s\lambda_{\infty} = \sqrt{\frac{1}{12} \left[112798.89 - \frac{112702.60}{12} - \frac{(56.99 - \frac{1}{14} \cdot 818.01)^2}{0.05212 - \frac{1}{14} \cdot 0.42409} \right]}$$

$$s\lambda_{\infty} = 0.4$$

Erläuterungen zu Tabelle 29 a und b (s.S.89)

Berechnung der Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions.

a) Messwerte

Vorgelegtes Kaliumsympatolat	$c \text{ mol/l}$
Gemessene Leitfähigkeit	$L_{\text{gem}} \Omega^{-1}$
Leitfähigkeit des Wassers	$L_{\text{H}_2\text{O}} = 2 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1}$
Zellkonstante	$K = 0.616 \text{ cm}^{-1}$
Korrigierte Leitfähigkeit	$L_{\text{korrr}} = L_{\text{gem}} - L_{\text{H}_2\text{O}} \Omega^{-1}$
Spezifische Leitfähigkeit	$\kappa = L_{\text{korrr}} \cdot K \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$

b) Berechnungswerte

Konzentrationen

von Kalium-Ionen	$c_{\text{K}^+} = c \text{ mol/l}$
von OH-Ionen	$c_{\text{OH}^-} = \frac{K_{\text{W}}}{c_{\text{H}^+}} \text{ mol/l} \quad (K_{\text{W}} = 7.24 \cdot 10^{-15})$
von Sympatolanionen (vgl. S.7)	$c_{\text{Sy}^-} = \frac{c}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_{\text{B}}}{K_{\text{W}}} + \frac{K_{\text{S}}}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{K_{\text{S}}}{c_{\text{H}^+}} \text{ mol/l}$ $(K_{\text{B}} = 9.4 \cdot 10^{-6}; \quad K_{\text{S}} = 6.5 \cdot 10^{-11})$

Ionenbeweglichkeiten (nach Onsager)

allgemein (vgl. S.58)	$l = l_{\infty} - (0.2271 \cdot l_{\infty} + 26.75) \sqrt{c}$
der Kaliumionen	$l_{\text{K}^+} = 67.4 - 42.05 \sqrt{c} \Omega^{-1} \text{ cm}^2$
der OH-Ionen	$l_{\text{OH}^-} = 180.2 - 67.67 \sqrt{c} \Omega^{-1} \text{ cm}^2$

Berechnungsformel (vgl. S.60):

$$l_{\text{Sy}^-} = \frac{1}{c_{\text{Sy}^-}} (\kappa \cdot 1000 - c_{\text{K}^+} \cdot l_{\text{K}^+} - c_{\text{OH}^-} \cdot l_{\text{OH}^-}) \Omega^{-1} \text{ cm}^2$$

Tabelle 29 a und b: Berechnung der Ionenbeweglichkeit des Sympatolanions aus den spezifischen Leitfähigkeiten und OH-Ionenkonzentrationen von Kaliumsympatolatlösungen.

(Erläuterungen der Zeichen siehe S.88)

a) Messwerte

$c \cdot 10^3$	pH	$L_{\text{gem}} \cdot 10^4$	$L_{\text{kor}} \cdot 10^4$	$\kappa \cdot 10^4$
6.0	11.02	10.00	9.98	6.148
5.0	10.96	8.57	8.55	5.267
4.0	10.90	7.04	7.02	4.324
3.0	10.81	5.47	5.45	3.357
2.0	10.72	3.87	3.85	2.372

b) Berechnungswerte

$c \cdot 10^3$	$\kappa \cdot 10^4$	l_{K^+}	$c_{OH^-} \cdot 10^4$	l_{OH^-}	$c_{Sy^-} \cdot 10^3$	l_{Sy^-}	l_{Sy^+}
6.0	6.148	64.14	7.58	175.0	5.22	18.6	22.0
5.0	5.267	64.42	6.61	175.4	4.27	20.8	22.2
4.0	4.324	64.74	5.75	175.9	3.34	21.6	22.5
3.0	3.357	65.10	4.68	176.5	2.41	23.9	22.7
2.0	2.372	65.62	3.80	177.2	1.54	25.0	23.1

Erläuterungen zu Tabelle 30 (siehe S.91)

Berechnung der spezifischen Leitfähigkeiten von Lösungen der Sympatolbase bei 20°C.

Berechnungswerte:

Konzentrationen

von Sympatolbase	c mol/l
von Sympatolkationen (vgl. S.61)	$c_{\text{Sy}^+} = \frac{c}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} \text{ mol/l}$
von Sympatolanionen (vgl. S.61)	$c_{\text{Sy}^-} = \frac{c}{1 + \frac{c_{\text{H}^+} \cdot K_B}{K_W} + \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}}} \cdot \frac{K_S}{c_{\text{H}^+}} \text{ mol/l}$
von OH-Ionen (aus dem pH der Lösg.)	$c_{\text{OH}^-} = \frac{K_W}{c_{\text{H}^+}} \text{ mol/l}$
von Bicarbonationen (vgl. S.62)	$c_{\text{HCO}_3^-} = c_{\text{Sy}^+} - c_{\text{Sy}^-} - c_{\text{OH}^-} \text{ mol/l}$

Dissoziationskonstanten

$$\begin{aligned} K_B &= 9.4 \cdot 10^{-6} \\ K_S &= 6.5 \cdot 10^{-11} \\ K_W &= 7.24 \cdot 10^{-15} \end{aligned}$$

Ionenbeweglichkeiten (nach Onsager)

allgemein (vgl. S.58)	$l = 1 \infty - (0.2271 \cdot 1 \infty + 26.75) \sqrt{c_i}$
der Sympatolkationen	$l_{\text{Sy}^+} = 24.5 - 32.3 \sqrt{c_i} \Omega^{-1} \text{cm}^2$
der Sympatolanionen	$l_{\text{Sy}^-} = 24.5 - 32.3 \sqrt{c_i} \Omega^{-1} \text{cm}^2$
der OH-Ionen	$l_{\text{OH}^-} = 180.2 - 67.67 \sqrt{c_i} \Omega^{-1} \text{cm}^2$
der HCO_3^- -Ionen	$l_{\text{HCO}_3^-} = 39.6 - 35.74 \sqrt{c_i} \Omega^{-1} \text{cm}^2$
Konzentration der Ionen	$c_i = c_{\text{Sy}^+} \text{ mol/l}$

Berechnungsformel (vgl. S.62)

$$\kappa = \frac{1}{1000} (c_{\text{Sy}^+} \cdot l_{\text{Sy}^+} + c_{\text{Sy}^-} \cdot l_{\text{Sy}^-} + c_{\text{OH}^-} \cdot l_{\text{OH}^-} + c_{\text{HCO}_3^-} \cdot l_{\text{HCO}_3^-}) \Omega^{-1} \text{cm}$$

Tabelle 30: Berechnung der spezifischen Leitfähigkeiten von Lösungen der Sympatolbase in Abhängigkeit von der Konzentration bei 20°C.

(Erläuterung der Zeichen siehe S.90)

$c \cdot 10^3$	pH	$c_{\text{Sy}^+} \cdot 10^3$	l_{Sy^+}	$c_{\text{Sy}^-} \cdot 10^3$	l_{Sy^-}
20.0	9.64 ₅	3.716	22.53	3.640	22.53
10.0	9.64 ₀	1.877	23.10	1.795	23.10
5.0	9.63 ₀	0.960	23.50	0.880	23.50
2.0	9.57 ₀	0.440	23.82	0.340	23.82
1.0	9.52 ₀	0.243	24.00	0.133	24.00
0.5	9.43 ₀	0.146	24.11	0.053	24.11
0.2	9.08 ₀	0.100	24.18	0.0072	24.18
0.1	8.57 ₀	0.0772	24.22	0.0005	24.22

(Fortsetzung)

$c \cdot 10^3$	$c_{\text{OH}^-} \cdot 10^5$	l_{OH^-}	$c_{\text{HCO}_3^-} \cdot 10^5$	$l_{\text{HCO}_3^-}$	$\kappa \cdot 10^5$
20.0	3.20	176.1	4.40	37.42	17.29
10.0	3.16	177.3	5.00	38.05	9.22
5.0	3.09	178.1	4.90	38.50	5.06
2.0	2.69	178.8	7.30	38.85	2.63
1.0	2.40	179.2	8.60	39.04	1.66
0.5	1.95	179.4	7.30	39.17	1.11
0.2	0.87	179.5	8.40	39.24	0.745
0.1	0.27	179.6	7.40	39.28	0.527

Literatur

- 1) W. Nernst Z.physik.Chem. 8, 110 (1891)
 - 2) R. Lorenz Z.anorg.Chem. 178, 346 u. 366 (1929)
 - 3) G. Kortüm Lehrbuch d.Elektrochemie, S.95,
Wiesbaden 1948
 - 4) J.W. Wark J.Proc.Roy.Soc. 63, 47 (1931)
 - 5) W. Perschke Z.anorg.Chem. 151, 239 (1926)
 - 6) L.C. Craig J.Biol.Chem. 150, 33 (1943)
 - 7) C. Golumbic, M. Orchin u. S. Weller, J.Amer.chem.Soc. 71,
2624 u. 2627 (1949)
 - 8) C. Golumbic u. Goldbach. J.Amer.chem.Soc. 73, 3966 (1951)
 - 9) J.N. Brönsted Rec.Trav.chim. Pays-Bas 42, 718 (1923)
 - 10) F. Seel Grundlagen der analytischen Chemie und der
Chemie in wässrigen Systemen, S.125,
Weinheim/Bergstraße 1955
 - 11) H.J. Almquist J.Physic.Chem. 37, 991 (1933)
 - 12) W.H. Carothers, C.F. Bickford u. G.J. Hurwitz, J.Amer.
chem.Soc. 49, 2908 (1927)
 - 13) E.B. Leffler, H.M. Spencer u. A. Burger, J.Amer.chem.Soc.
73, 2611 (1951)
 - 14) P. Debye Physik.Z. 25, 97 (1924); vgl. auch
G. Kortüm Lehrbuch der Elektrochemie, S.169, Wies-
baden 1948
 - 15) J. Zaunschirm Liebig's Ann.Chem. 245, 281 (1888)
 - 16) C. Andree Ber.Dtsch.Chem.Ges. 35, 423 (1902)
 - 17) M. Asscher Rec.Trav.chim. Pays-Bas 68, 960 (1949)
 - 18) J.M. Kolthoff Biochem.Z. 162, 334 (1925)
 - 19) F. Auerbach u. E. Smolczyk, Z.physik.Chem. 110, 65 (1924)
 - 20) A. Eucken Grundriss d.physikalischen Chemie, 4.Aufl.,
S.525, Leipzig 1934
 - 21) L. Onsager Physik.Z. 28, 286 (1927); vgl. auch
G. Kortüm, Lehrbuch der Elektrochemie, S.173, Wies-
baden 1948.
 - 22) G. Kortüm Lehrbuch der Elektrochemie, S.184, Wies-
baden 1948
 - 23) G. Kortüm Lehrbuch der Elektrochemie, S.28, Wies-
baden 1948
 - 24) F.W. Küster Logarithmische Rechentafeln, 56. bis 60.
Aufl., S.209, Berlin 1947
 - 25) K. Mather Statistische Analysen in der Biologie,
S.183, Wien 1954
-

Lebenslauf

Am 1. November 1925 wurde ich als Tochter des praktischen Arztes Dr. Friedrich Stammer und seiner Ehefrau Auguste, geb. Jungkunz, in München geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich von 1936 bis 1938 das private Mädchen-Lyzeum an der Franz-Josefstraße in München, von 1938 bis 1942 die Mädchen-Oberschule am Königsplatz in München und von 1942 bis 1944 die Mädchen-Oberschule an der Luisenstraße in München, wo ich im Frühjahr 1944 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1. April 1944 trat ich als Praktikantin in die Neureuther-Apotheke in München ein; das zweite Lehrjahr verbrachte ich in der Kaulbach-Apotheke in München. Im März 1946 bestand ich das pharmazeutische Vorexamen.

Im Juli 1946 verheiratete ich mich mit dem Privatlehrer Hans Ermer und arbeitete als Vorexaminierte in der Apotheke meines Schwiegervaters in München.

Im Sommer-Semester 1950 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Universität München und bestand dort im November 1953 das pharmazeutische Staatsexamen. Ab Januar 1954 beschäftigte ich mich mit der vorliegenden Promotionsarbeit.

